

**Osobowość, dopamina i uzależnienie: polimorfizm
DRD4 Ex3 (VNTR) a cechy osobowości u mężczyzn
uzależnionych od hazardu i amfetaminy**

**Personality, dopamine, and addiction:
the *DRD4 Ex3 (VNTR)* polymorphism and personality
traits in men addicted to gambling and amphetamine**

Agnieszka Boroń¹, Remigiusz Reclaw², Krzysztof Chmielowiec³,
Jolanta Chmielowiec⁴, Aleksandra Strońska-Pluta²,
Michał Tomasz Kowalski⁵, Jolanta Masiak⁶,
Magdalena Gibas-Dorna⁷, Grzegorz Trybek^{8,9},
Anna Grzywacz^{2,10*}

¹ Zakład Biochemii Klinicznej i Molekularnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

² Samodzielna Pracownia Genetyki i Epigenetyki Behawioralnej,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³ Katedra Higieny i Epidemiologii, Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski

⁴ Katedra Pielęgniarstwa, Instytut Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Zielonogórski.

⁵ Klinika Kardiologii, Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli

⁶ II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁷ Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski

⁸ Katedra Chirurgii Stomatologicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁹ Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

¹⁰ Zakład Biologii Molekularnej, Akademia Wychowania Fizycznego i Sportu w Gdańsku

Summary

Aim. The present study analyzed the polymorphism of the dopamine receptor gene *DRD4*, which is widely described in the literature as being associated with sensation seeking. Gambling disorder (GD) shares similar biological mechanisms and symptoms with substance use disorders (SUD). Therefore, a behavioral addiction group was selected for this study. During the research and recruitment process, it was revealed that all individuals undergoing treatment for gambling addiction were also addicted to amphetamine, which aligns with the biological mechanism related to brain neurotransmission.

Materials and methods. The study sample consisted of 307 male participants: 107 men diagnosed with both gambling and amphetamine addiction (study group), and 200 non-addicted men without psychiatric disorders, who served as the control group. Both groups underwent psychometric assessment using the *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) and the *NEO Five-Factor Personality Inventory*, and were evaluated by a board-certified psychiatrist. Genomic DNA was extracted from peripheral blood according to standard protocols. The *DRD4 Ex3* polymorphism was genotyped using the PCR technique.

Results. Among individuals with gambling and amphetamine addiction who showed higher scores on the trait scale of the STAI and higher levels of Neuroticism, the s/s polymorphism of the *DRD4 Ex3* gene occurred significantly more frequently compared to the control group with s/s, l/l, and s/l polymorphisms. Similarly, in addicted individuals with higher trait STAI scores and higher Neuroticism levels, the s/l polymorphism of the *DRD4 Ex3* gene was significantly more prevalent than in the control group with s/s polymorphism. These findings indicate that the s/s and s/l genotypes occurred significantly more frequently in men addicted to gambling and amphetamine than in the control group, which may suggest an association between these *DRD4 Ex3* variants and susceptibility to addiction.

Conclusions. The present study demonstrates that addictions should be analyzed through a multifactorial lens. A correlation was observed between the *DRD4* polymorphism and personality traits associated with addiction.

Słowa kluczowe: uzależnienie behawioralne, cechy osobowości, gen *DRD4*, hazard

Key words: behavioral addiction; personality traits; *DRD4* gene, gambling.

Wprowadzenie

Badania nad biologią i genetyką uzależnień trwają od kilku dziesięcioleci. Pomimo wielu analiz nadal nie znamy jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, które czynniki genetyczne lub epigenetyczne w największym stopniu odpowiadają za rozwój i przebieg uzależnienia. Wiemy jednak, że są to wielogenowe i wieloczynnikowe cechy, związane zwłaszcza z neurotransmisją mózgową, i uzasadnione jest jednoczesne analizowanie wielu czynników. Do tego, aby lepiej zrozumieć współwystępowanie uzależnień i innych chorób, takich jak depresja, szczególnie przydatne mogą być badania analizujące polimorfizmy dopaminergiczne. Mocne podstawy teoretyczne, takie jak „zespoł niedoboru nagrody” [1], sugerują, że warianty genów receptorów dopaminowych *D4* sprawiają, że niektóre osoby są mniej skłonne do doświadczania „nagrody” płynącej z codziennych czynności, co prowadzi do ogólnej dysforii i poszukiwania bardziej znaczących doznań przy nadużywaniu substancji. Dlatego badania powiązały polimorfizmy dopaminergiczne z zespołami eksternalizacyjnymi i internalizacyjnymi [2, 3].

1. Cel

W opisywanym badaniu skoncentrowano się na polimorfizmie genu receptora dopaminy *DRD4*, który według dotychczasowych badań może być związany z poszukiwaniem doznań. Zależność ta opisywana jest zarówno u osób nadużywających substancji, jak i u osób z zaburzeniami nastroju [4]. Zaburzenia związane z używaniem substancji (SUD) są schorzeniami wieloczynnikowymi, wynikającymi ze współdziałania predyspozycji genetycznych oraz czynników środowiskowych, takich jak presja

również stres emocjonalny czy depresja [5,6]. W okresie dojrzewania większe znaczenie przypisuje się wspólnym wpływom środowiskowym, natomiast w dorosłości wyraźniej ujawniają się indywidualne różnice genetyczne oraz specyficzne doświadczenia środowiskowe, wpływające na ryzyko używania substancji [7].

Rozważając możliwe czynniki ryzyka genetycznego SUD, zastosowano nowe techniki molekularne w celu zidentyfikowania genów kandydujących związanych z regulacją neuroprzekaźników i metabolizmu substancji [8, 9]. Jednym z markerów genetycznych jest wariant polimorficzny w eksonie 3 receptora dopaminy 4 (*DRD4*) – zmienna liczba powtórzeń tandemowych (VNTR) [10]. Gen *DRD4* znajduje się na chromosomie 11 – koduje on 7-transbłonowy receptor sprzężony z białkiem G, na który reaguje endogenna dopamina [10]. W obrębie genu występuje sekwencja 48 par zasad, powtarzana od 2 do 11 razy. Powtórzenia 2, 4 i 7 są uważane za najczęstsze genotypy, które mogą zmieniać wrażliwość receptora [11]. Liczba powtórzeń ma funkcjonalny wpływ na receptor dopaminy. Na przykład 7 lub więcej powtórzeń koreluje z osłabioną wrażliwością wewnątrzkomórkową i wrażliwością na dopaminę [12, 13].

Wiele modeli biologicznych może wyjaśniać używanie substancji i podatność na uzależnienie [14]. Większość modeli nie wyklucza się wzajemnie, ale raczej uzupełnia; badają one różne aspekty zachowań uzależniających, w szczególności obwody dopaminergiczne. Układ dopaminergiczny mezolimbiczny obejmuje projekcje dopaminergiczne z brzuszego obszaru nakrywki do jądra półleżącego (w prążkowiu brzuszny) [15]. Ten obwód nerwowy to powszechny szlak neuronalny nagrody. Aktywność uwalniająca dopaminę w jądrze półleżącym jest związana z reakcją zarówno na nagrody oparte na substancji (np. kokaina), jak i nagrody „naturalne” (np. seks, gry wideo) [16]. Modele uzależnienia zorientowane na nagrodę koncentrują się na przetwarzaniu nagrody i wzmacniającym aspekcie zażywania narkotyków. Jeden z modeli zakłada, że powtarzająca się ekspozycja na narkotyk lub zachowanie apetytywne u podatnych osób może pobudzać te obwody neuronalne i wpływać na postawy hedonistyczne [17]. Tak więc z czasem zachowania uzależniające mogą „przejąć” naturalny system nagród w mózgu, w efekcie czyniąc go bardziej wrażliwym na główny lek i mniej wrażliwym na inne „naturalne” wzmacniacze/nagrody.

Dotychczasowe badania nad polimorfizmem *DRD4 Ex3* – zmienną liczby powtórzeń tandemowych (VNTR) w egzonie 3 – wskazują na jego asocjację z impulsywnością, poszukiwaniem nowości oraz podatnością na uzależnienia [18–20]. Allel 7-powtórzeniowy (*l-allele*) został wielokrotnie powiązany z wyższym poziomem zachowań ryzykownych i impulsywnością. Oprócz tego analizowano również inne polimorfizmy genu *DRD4*, w tym wariant promotora –521C/T, który może wpływać na ekspresję genu i funkcjonowanie układu dopaminergicznego [21, 22]. Różne warianty *DRD4* mogą zatem modulować fenotypowe przejawy osobowości i podatność na uzależnienia.

Chociaż dopamina odgrywa kluczową rolę w mechanizmach nagrody i uzależnienia, procesy te obejmują również inne układy neuroprzekaźnikowe, w tym serotonergiczny, noradrenergiczny oraz opioidowy. Ich współdziałanie wpływa na reakcje emocjonalne, motywacyjne i behawioralne związane z uzależnieniem.

2. Materiał i metody

2.1. Uczestnicy

W badaniu uczestniczyło 307 ochotników. Zdecydowano się na jednorodną próbę mężczyzn w celu kontroli zmienności hormonalnej i psychologicznej, które mogą wpływać na cechy osobowości oraz wyniki psychometryczne. Diagnoza uzależnienia od hazardu oraz amfetaminy została postawiona przez psychiatrę zgodnie z kryteriami klasyfikacji ICD-10 na podstawie wywiadu klinicznego oraz dokumentacji medycznej. Wszyscy uczestnicy z grupy badanej spełniali kryteria diagnostyczne dla obu jednostek chorobowych – było to 107 mężczyzn z uzależnieniem behawioralnym i od amfetaminy z trzymiesięczną abstynencją przebywających w oddziałach leczenia uzależnień (średni wiek = 27,51 lat; $SD = 5,25$). Z kolei 200 mężczyzn, którzy nie byli uzależnieni i nie mieli zaburzeń psychicznych (średni wiek = 20,20 lat; $SD = 4,51$), stanowiło grupę kontrolną. Osoby uzależnione zostały zrekrutowane do ośrodków leczenia uzależnień w województwie lubuskim. Obie grupy zostały zbadane przez psychiatrę za pomocą *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.). Osoby z objawami psychotycznymi i zaburzeniami psychicznymi innymi niż uzależnienie behawioralne zostały wyłączone z badania. Żadna z osób uzależnionych nie otrzymywała farmakoterapii (w momencie rekrutacji do badania). Wybór grupy z jednoczesnym uzależnieniem od hazardu i amfetaminy był podyktowany obserwowaną w praktyce klinicznej częstą współwystępowalnością tych zaburzeń. Oba typy uzależnień są związane z dysfunkcjami w układzie dopaminergicznym i wykazują wspólne mechanizmy neurobiologiczne oraz behawioralne. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe, nieuzależnione osoby bez zaburzeń psychicznych.

Komisja Bioetyczna Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie zatwierdziła badanie (KB-0012/164/17-A). Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną, świadomą zgodę przed przystąpieniem do badania. Badanie przeprowadzono w Samodzielnej Pracowni Genetyki i Epigenetyki Behawioralnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Zarówno grupa uzależnionych, jak i grupa kontrolna przechodziły te same testy psychometryczne – za pomocą Inwentarza Osobowości NEO-FFI – Model Wielkiej Piątki oraz Inwentarza Stanu i Cechy Lęku (STAI) [23,24].

2.2. Testy psychometryczne

Inwentarz STAI mierzy lęk jako cechę, którą można opisać jako trwałą predyspozycję do odczuwania lęku, stresu i dyskomfortu, oraz lęk jako stan – można go opisać jako lęk, strach i chwilową stymulację autonomicznego układu nerwowego w odpowiedzi na określone sytuacje. Inwentarz Osobowości NEO-FFI służy do oceny pięciu podstawowych wymiarów osobowości: neurotyczności, ekstrawersji, otwartości na doświadczenie, ugodowości i sumienności. Wyniki inwentarza STAI (Lęk–Stan i Lęk–Cecha) oraz Inwentarza Osobowości NEO-FFI przeliczono z wyników surowych na wartości stenowe zgodnie z polskimi normami dla dorosłych, zalecanymi w podręcznikach do tych narzędzi. W interpretacji przyjęto, że 1–2 steny oznaczają wyniki

bardzo niskie, 3–4 – niskie, 5–6 – średnie, 7–8 – wysokie, a 9–10 stenów – wyniki bardzo wysokie [23, 24].

2.3. Genotypowanie

Do analizy polimorfizmu genu *DRD4* (VNTR w egzonie 3) wykorzystano technikę reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Genomowe DNA wyizolowano z pełnej krwi żyłnej. Reakcję PCR prowadzono w warunkach: 94°C – 5 minut, następnie 35 cykli (94°C – 30 s, 60°C – 30 s, 72°C – 45 s) i ostateczne wydłużenie przy 72°C – 7 minut. Produkty PCR rozdzielano na 2% żelu agarozowym i wizualizowano w świetle UV po barwieniu bromkiem etydyny.

Polimorfizm *DRD4 Ex3*, będący zmienną liczby tandemowych powtórzeń (VNTR), dzielony jest na allele krótkie (s) i długie (l), co ma wpływ na ekspresję genu [25–31]. W prezentowanych wynikach badań również zastosowano taki podział.

2.4. Analiza statystyczna

Zgodność między rozkładem częstości genotypów a równowagą Hardy’ego-Weinberga (HWE) obliczono z użyciem oprogramowania HWE (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>, stan na 3 grudnia 2023 r.). Zależności między wariantami *DRD4 Ex3*: uzależnieniem od hazardu i amfetaminy oraz grupy kontrolnej a wynikami Inwentarza Osobowości NEO-FFI i inwentarza STAI analizowano za pomocą wieloczynnikowej analizy ANOVA (wyniki NEO-FFI i skal STAI $\times$ genotyp *DRD4 Ex3* $\times$ grupa: kontrola vs. uzależnieni). Spełniony został warunek jednorodności wariancji (test Levene’a, $p > 0,05$). Analizowane zmienne nie miały rozkładu normalnego. Wyniki skal NEO-FFI („Neurotyczność”, „Ekstrawersja”, „Otwartość na doświadczenie”, „Ugodowość” i „Sumienność”) porównano z wykorzystaniem testu U Manna-Whitneya. Częstości występowania genotypów *DRD4 Ex3* w grupach kontrolnej i badanej sprawdzano testem chi-kwadrat. Wszystkie obliczenia wykonano z użyciem programu STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, Kalifornia, USA) dla systemu Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Waszyngton, USA).

3. Wyniki

Rozkłady częstości genotypów genu *DRD4 Ex3* były zgodne z równowagą Hardy’ego-Weinberga (HWE) zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. W grupie badanej zaobserwowano 72 osoby z genotypem s/s (wartość oczekiwana zgodnie z HWE: 70,7), 30 z genotypem s/l (oczekiwane: 32,5) oraz 5 z genotypem l/l (oczekiwane: 3,7); nie stwierdzono istotnych odchyleń od równowagi Hardy’ego-Weinberga ($\chi^2 = 0,644$; $p = 0,4222$). W grupie kontrolnej zaobserwowano 100 osób z genotypem s/s (wartość oczekiwana zgodnie z HWE: 94,5), 75 z genotypem s/l (oczekiwane: 85,9) oraz 25 z genotypem l/l (oczekiwane: 19,5); również nie stwierdzono istotnych odchyleń od równowagi Hardy’ego-Weinberga ($\chi^2 = 3,239$; $p = 0,0719$) (tab. 1).

Tabela 1. Równowaga Hardy'ego-Weinberga dla genu *DRD4 Ex3*

Kalkulator równowagi Hardy'ego-Weinberga		Obserwowane (oczekiwane)	allele freq.	χ^2 (p-value)
<i>DRD4 Ex3</i> osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy <i>n</i> = 107	s/l	30 (32,5)	<i>p</i> (s) = 0,81 <i>q</i> (l) = 0,19	0,644 (0,4222)
	s/s	72 (70,7)		
	l/l	5 (3,7)		
<i>DRD4 Ex3</i> grupa kontrolna <i>n</i> = 200	s/l	75 (85,9)	<i>p</i> (s) = 0,69 <i>q</i> (l) = 0,31	3,239 (0,0719)
	s/s	100 (94,5)		
	l/l	25 (19,5)		

p – istotność statystyczna χ^2 test.

Wykazano statystycznie istotne różnice w częstości występowania genotypów *DRD4 Ex3* w badanej próbie w porównaniu z grupą kontrolną. U badanych osób homozygota s/s stanowiła wyższy odsetek w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast niższe odsetki stwierdzono dla heterozygoty s/l i dla homozygoty wariantu l/l (s/l 0,28 vs. s/l 0,37; s/s 0,67 vs. s/s 0,50; l/l 0,05 vs. l/l 0,12; $\chi^2 = 9,914$; *p* = 0,0070). Wykazano statystycznie istotne różnice w częstości występowania alleli rs3864236 między grupą badaną a grupą kontrolną. W grupie badanej allel s występował częściej w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast allel l występował rzadziej (s 0,81 vs. s 0,69; l 0,19 vs. l 0,31; $\chi^2 = 11,190$; *p* = 0,0008) (tab. 2).

Tabela 2. Częstość genotypów genu *DRD4 Ex3* w wypadku uzależnienia behawioralnego i od amfetaminy oraz w grupie kontrolnej

	<i>DRD4 Ex3</i>				
	Genotypy			Allele	
	s/l <i>n</i> (%)	s/s <i>n</i> (%)	l/l <i>n</i> (%)	s <i>n</i> (%)	l <i>n</i> (%)
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy <i>n</i> = 107	30 (28,04%)	72 (67,29%)	5 (4,67%)	174 (81,31%)	40 (18,69%)
Grupa kontrolna <i>N</i> = 200	75 (37,50%)	100 (50,00%)	25 (12,50%)	275 (68,75%)	125 (31,25%)
χ^2 (p-value)	9,914 (0,0070)*			11,190 (0,0008)*	

N – liczebność; * – istotne różnice statystyczne.

Tabela 2 ukazuje częstość występowania poszczególnych genotypów *DRD4 Ex3* (s/s, s/l, l/l) w grupie uzależnionej i kontrolnej. Genotypy s/s i s/l występują istotnie częściej w grupie uzależnionej, co sugeruje możliwy związek z podatnością na uzależnienie.

Średnie i odchylenia standardowe wyników NEO-FFI oraz wyników podskal Lęk–Stan i Lęk–Cecha inwentarza STAI dla osób z grupy badanej i z grupy kontrolnej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wyniki stenowe inwentarza STAI oraz Inwentarza Osobowości NEO-FFI u osób z grupy kontrolnej oraz u osób uzależnionych od hazardu i amfetaminy

STAI / NEO-FFI	Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (n = 107)	Grupa kontrolna (n = 200)	Z	(p-value)
STAI cecha	6,98 ± 2,30	5,33 ± 2,14	3,106	0,0019*
sten 1–5	4,18 ± 0,95 (n = 33) ^A	3,76 ± 1,30 (n = 109) ^A	1,360	0,1739
sten 6–10	8,23 ± 1,48 (n = 74) ^A	7,21 ± 1,23 (n = 91) ^A	4,318	0,0000*
STAI stan	5,60 ± 2,61	4,77 ± 2,11	5,575	0,0000*
sten 1–5	3,10 ± 1,56 (n = 48) ^B	3,53 ± 1,37 (n = 131) ^B	–1,545	0,1223
sten 6–10	7,63 ± 1,07 (n = 59) ^B	7,10 ± 0,99 (n = 69) ^B	2,718	0,0066*
Neurotyczność	6,58 ± 2,28	4,76 ± 1,94	6,657	0,0000*
Ekstrawersja	5,99 ± 2,18	6,28 ± 2,00	–1,143	0,2529
Otwartość	4,77 ± 2,02	4,56 ± 1,64	0,765	0,4442
Ugodowość	4,28 ± 1,82	5,54 ± 2,04	–4,941	0,0000*
Sumienność	5,57 ± 2,24	5,62 ± 2,15	0,119	0,9054

^A Frekwencja STAI cecha dla wartości stenów 1–5 oraz stenów 6–10 u osób z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy oraz dla grupy kontrolnej, $\chi^2 = 15,695$; $p = 0,00007$. ^B Frekwencja STAI stan dla wartości stenów 1–5 oraz stenów 6–10 u osób z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy oraz dla grupy kontrolnej, $\chi^2 = 12,216$; $p = 0,0005$.

Tabela 3 prezentuje średnie wyniki w skali „Neurotyczności” NEO-FFI oraz podskalach Lęk–Stan i Lęk–Cecha inwentarza STAI dla obu grup. Osoby uzależnione wykazują wyższe poziomy neurotyczności i lęku w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na ich rolę w mechanizmach uzależnienia.

Osoby z grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną uzyskały wyższe wyniki w podskali Lęk–Cecha STAI (6,98 vs. 5,33; $Z = 3,106$; $p = 0,0019$), podskali Lęk–Stan STAI (5,60 vs. 4,77; $Z = 5,575$; $p < 0,0000$) i skali „Neurotyczność” NEO-FFI (6,58 vs. 4,76; $Z = 6,657$; $p < 0,0000$). Znacznie niższe wyniki uzyskano w wypadku skali „Ugodowości” NEO-FFI (4,28 vs. 5,54; $Z = -4,941$; $p < 0,0000$). Wyniki analizy wariancji czynnikowej dla podskal STAI (Lęk–Stan, Lęk–Cecha) oraz skal NEO-FFI w zależności od genotypu *DRD4 Ex3* i przynależności do grupy badanej lub kontrolnej przedstawiono w tabeli 4.

Wykazano istotny statystyczny wpływ uzależnienia oraz genotypu *DRD4 Ex3* na wynik podskali Lęk–Cecha STAI.

W analizie wariancji wykazano statystycznie istotny wpływ interakcji genotypu *DRD4 Ex3* oraz uzależnienia lub braku uzależnienia (grupa kontrolna) na wynik podskali Lęk–Cecha STAI ($F_{2,301} = 4,85$; $p = 0,0084$; $\eta^2 = 0,031$; rys. 1). Moc obserwowana

dla tego efektu wyniosła 80%, a około 3% wariancji wyniku podskali Lęk–Cecha STAI zostało wyjaśnione przez współdziałanie genotypu *DRD4 Ex3* z uzależnieniem (lub jego brakiem). Zaobserwowano również statystycznie istotny wpływ uzależnienia na wynik podskali Lęk–Cecha STAI ($F_{1,301} = 6,44$; $p = 0,0116$; $\eta^2 = 0,021$). Moc obserwowana dla tego efektu wyniosła ponad 72%, a około 2% wariancji wyniku podskali Lęk–Cecha STAI zostało wyjaśnione przez uzależnienie (lub jego brak).

Tabela 5 przedstawia wyniki testu *post hoc*. U uzależnionych z wyższym poziomem podskali Lęk–Cecha STAI polimorfizm genu *DRD4 Ex3* s/s występował istotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną z polimorfizmem s/s oraz polimorfizmami l/l i s/l. Podobnie, u osób uzależnionych z wyższym poziomem podskali Lęk–Cecha STAI polimorfizm genu *DRD4 Ex3* s/l występował istotnie częściej w porównaniu z grupą kontrolną z polimorfizmem s/s. Inną istotną różnicą wartą odnotowania w teście *post hoc* jest to, że u osób uzależnionych z wyższym poziomem podskali Lęk–Cecha STAI polimorfizm genu *DRD4 Ex3* s/s występował istotnie częściej w porównaniu z osobami uzależnionymi z polimorfizmem genu *DRD4 Ex3* s/l. Wykazano istotny statystyczny wpływ uzależnienia oraz genotypu *DRD4 Ex3* na wynik skali „Neurotyczności” NEO-FFI.

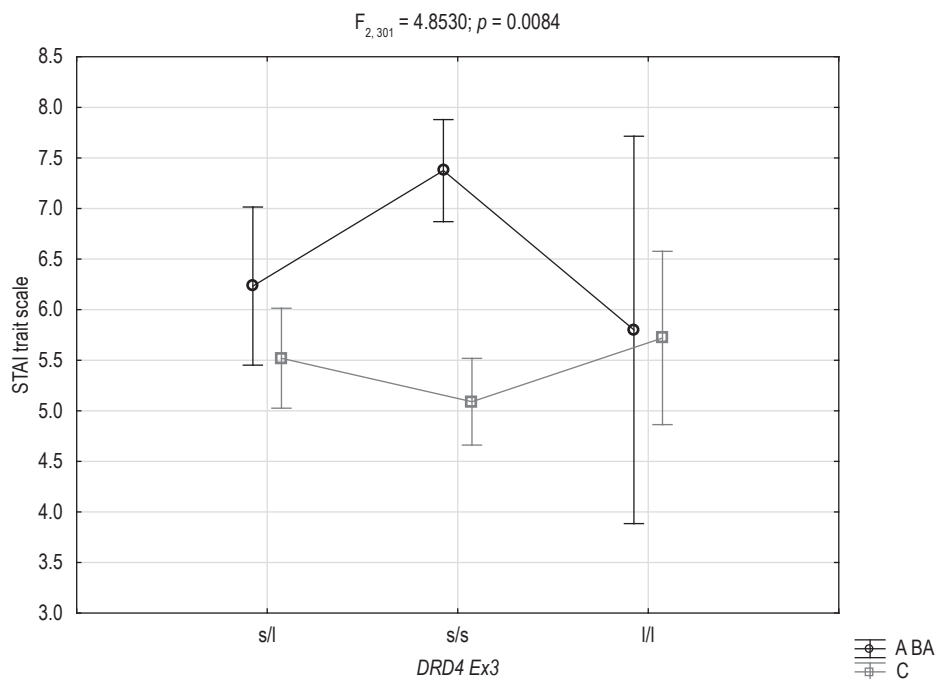
Odnotowano statystycznie istotny wpływ interakcji genotypu *DRD4 Ex3* oraz uzależnienia (lub jej braku – grupa kontrolna) na skalę „Neurotyczności” ($F_{2,301} = 3,38$; $p = 0,0354$; $\eta^2 = 0,022$; rys. 2). Moc obserwowana dla tego czynnika wyniosła 63%, a około 2% zostało wyjaśnione przez wpływ polimorfizmu *DRD4 Ex3* oraz uzależnienia na wariancję wyniku cechy neurotyczności. Stwierdzono również statystycznie istotny wpływ uzależnienia lub jego braku w grupie kontrolnej na wynik skali „Neurotyczności” NEO-FFI ($F_{1,301} = 13,89$; $p = 0,0002$; $\eta^2 = 0,044$). Zaobserwowana moc dla tego czynnika wynosiła ponad 96%, a około 4% zostało wyjaśnione przez uzależnienie i wariancję w wyniku „Neurotyczności”.

Tabela 4. Dwuczynnikowa analiza wariancji (grupa $\times$ genotyp DRD4 Ex3) dla wyników inwentarza STAI i Inwentarza Osobowości NEO-FFI

	Grupa całość	DRD4 Ex3						ANOVA				
		s/l	s/s	l/l	s	I						
		n = 105 (34%)	n = 172 (56%)	n = 30 (10%)	n = 449 (73%)	n = 165 (27%)						
	ABA; n = 107	n = 30 (28%)	n = 72 (67%)	n = 5 (5%)	n = 174 (81%)	n = 40 (19%)						
	C; n = 200	n = 75 (37,5%)	n = 100 (50%)	n = 25 (12,5%)	n = 275 (69%)	n = 125 (31%)						
STAI / NEO-FFI		M ± SD	M ± SD	M ± SD	Efekt		F (p-value)	χ ²	Power (alfa = 0,05)			
STAI cecha	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); n = 107	6,23 ± 2,31	7,37 ± 2,27	5,80 ± 1,30	Efekt główny (intercept) ABA / C		F _{1,301} = 868,72 (p < 0,0001)	0,743	1,000			
	grupa kontrolna (C); n = 200	5,52 ± 2,08	5,09 ± 2,14	5,72 ± 2,26	DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3		F _{1,301} = 6,44 (p = 0,0116)* F _{2,301} = 0,96 (p = 0,3829) F _{2,301} = 4,85 (p = 0,0084)*	0,021 0,006 0,031	0,716 0,217 0,799			
STAI stan	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); n = 107	5,17 ± 2,67	5,85 ± 2,59	4,60 ± 2,41	Efekt główny (intercept) ABA / C		F _{1,301} = 566,89 (p < 0,0001)	0,653	1,000			
	grupa kontrolna (C); n = 200	5,00 ± 1,98	4,47 ± 2,12	5,24 ± 2,31	DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3		F _{1,301} = 0,50 (p = 0,4784) F _{2,301} = 0,10 (p = 0,9060) F _{2,301} = 2,95 (p = 0,0536)	0,002 0,001 0,019	0,109 0,065 0,573			
Neurotyczność	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); n = 107	5,90 ± 2,47	6,90 ± 2,19	5,80 ± 1,79	Efekt główny (intercept) ABA / C		F _{1,301} = 821,74 (p < 0,0001)	0,792	1,000			
	grupa kontrolna (C); n = 200	4,96 ± 1,88	4,60 ± 1,85	4,76 ± 2,47	DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3		F _{1,301} = 13,89 (p = 0,0002)* F _{2,301} = 0,93 (p = 0,3946) F _{2,301} = 3,38 (p = 0,0354)*	0,044 0,006 0,022	0,960 0,211 0,634			
Ekstrawersja	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); n = 107	6,24 ± 2,26	5,76 ± 2,13	7,80 ± 1,92	Efekt główny (intercept) ABA / C		F _{1,301} = 1139,03 (p < 0,0001)	0,782	1,000			
	grupa kontrolna (C); n = 200	6,11 ± 1,91	6,36 ± 1,99	6,52 ± 2,35	DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3		F _{1,301} = 0,51 (p = 0,4769) F _{2,301} = 2,16 (p = 0,1174) F _{2,301} = 2,11 (p = 0,1233)	0,002 0,015 0,014	0,109 0,440 0,431			

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

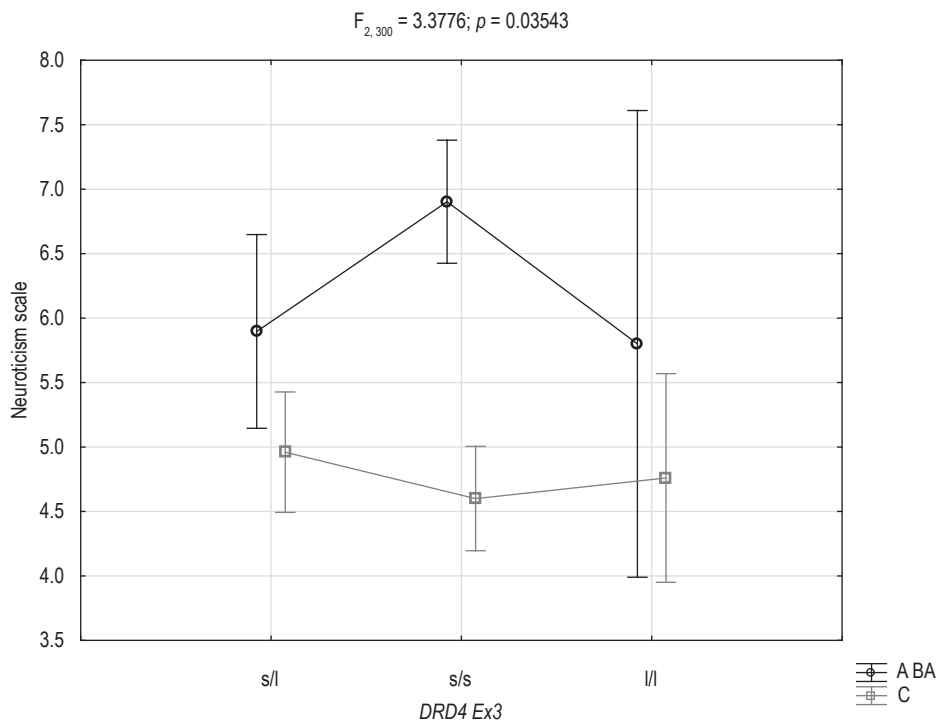
Otwartość	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); $n = 107$	4,72 ± 2,20	4,78 ± 1,94	5,00 ± 2,45	Efekt główny (intercept) ABA / C DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3	$F_{1,301} = 809,29$ ($p < 0,0001$)	0,729	1,000
	grupa kontrolna (C); $n = 200$	4,55 ± 1,53	4,49 ± 1,78	4,88 ± 1,36		$F_{1,301} = 0,34$ ($p = 0,5584$)	0,001	0,090
	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); $n = 107$	4,62 ± 1,66	4,25 ± 1,85	2,80 ± 2,05		$F_{2,301} = 0,23$ ($p = 0,7963$)	0,002	0,086
	grupa kontrolna (C); $n = 200$	5,47 ± 2,03	5,63 ± 2,04	5,40 ± 2,18		$F_{2,301} = 0,04$ ($p = 0,9637$)	0,0002	0,056
Ugodowość	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); $n = 107$	4,62 ± 1,66	4,25 ± 1,85	2,80 ± 2,05	Efekt główny (intercept) ABA / C DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3	$F_{1,301} = 654,27$ ($p < 0,0001$)	0,686	1,000
	grupa kontrolna (C); $n = 200$	5,47 ± 2,03	5,63 ± 2,04	5,40 ± 2,18		$F_{1,301} = 19,21$ ($p < 0,0001$)*	0,060	0,992
	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); $n = 107$	6,14 ± 2,17	5,25 ± 2,26	6,80 ± 1,48		$F_{2,301} = 1,61$ ($p = 0,2009$)	0,011	0,340
	grupa kontrolna (C); $n = 200$	5,76 ± 1,98	5,47 ± 2,25	5,80 ± 2,24		$F_{2,301} = 1,49$ ($p = 0,2265$)	0,010	0,317
Sumienność	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); $n = 107$	6,14 ± 2,17	5,25 ± 2,26	6,80 ± 1,48	Efekt główny (intercept) ABA / C DRD4 Ex3 ABA / C x DRD4 Ex3	$F_{1,301} = 844,01$ ($p < 0,0001$)	0,738	1,000
	grupa kontrolna (C); $n = 200$	5,76 ± 1,98	5,47 ± 2,25	5,80 ± 2,24		$F_{1,301} = 0,92$ ($p = 0,3402$)	0,003	0,159
	osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy (ABA); $n = 107$	6,14 ± 2,17	5,25 ± 2,26	6,80 ± 1,48		$F_{2,301} = 2,97$ ($p = 0,0528$)	0,019	0,575
	grupa kontrolna (C); $n = 200$	5,76 ± 1,98	5,47 ± 2,25	5,80 ± 2,24		$F_{2,301} = 0,96$ ($p = 0,3838$)	0,006	0,216



Rysunek 1. Interakcja między grupą badaną (ABA) i grupą kontrolną (C) a genotypem *DRD4 Ex3* w odniesieniu do wyników podskali Lęk–Cecha STAI.

Rysunek 1 ilustruje zależność między poziomem lęku mierzonego w podskali Lęk–Cecha STAI a obecnością określonych genotypów *DRD4 Ex3*. Osoby z genotypem s/s wykazują wyższe poziomy lęku, co może sugerować ich większą podatność na reagowanie napięciem w sytuacjach związanych z uzależnieniem.

Rysunek 2 przedstawia zależność między poziomem neurotyczności a genotypem *DRD4 Ex3*. Osoby z genotypem s/l wykazują wyższe poziomy neurotyczności, co może wskazywać na ich zwiększoną podatność na reagowanie napięciem i negatywnym afektem w sytuacjach związanych z uzależnieniem.



Rysunek 2. Interakcja między grupą badaną (ABA) i grupą kontrolną (C) a genotypem *DRD4 Ex3* w odniesieniu do wyników skali „Neurotyczność” NEO-FFI.

Tabela 5. Wyniki testu post hoc dla interakcji między grupą badaną a genotypem *DRD4 Ex3* w zakresie wyników podskali Lęk–Cecha STAI oraz skali Neurotyczność NEO-FFI

<i>DRD4 Ex3</i> i skala STAI jako cecha						
	{1} <i>M</i> = 6,23	{2} <i>M</i> = 7,37	{3} <i>M</i> = 5,80	{4} <i>M</i> = 5,52	{5} <i>M</i> = 5,09	{6} <i>M</i> = 5,72
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy s/l {1}		0,0163*	0,6804	0,1302	0,0121*	0,3843
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy s/s {2}			0,1186	0,0000*	0,0000*	0,0012*
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy l/l {3}				0,7807	0,4770	0,9402
Grupa kontrolna s/l {4}					0,1967	0,6909
Grupa kontrolna s/s {5}						0,1963
Grupa kontrolna l/l {6}						
<i>DRD4 Ex3</i> i skala „Neurotyczność”						

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

	{1} <i>M</i> = 5,89	{2} <i>M</i> = 6,90	{3} <i>M</i> = 5,80	{4} <i>M</i> = 4,96	{5} <i>M</i> = 4,60	{6} <i>M</i> = 4,76
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy s/l {1}		0,0269*	0,9228	0,0382*	0,0030*	0,0438*
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy s/s {2}			0,2473	0,0000*	0,0000*	0,0000*
Osoby z uzależnieniem od hazardu i amfetaminy l/l {3}				0,3773	0,2040	0,3029
Grupa kontrolna s/l {4}					0,2528	0,6740
Grupa kontrolna s/s {5}						0,7282
Grupa kontrolna l/l {6}						

4. Dyskusja

Wyniki badania wykazały, że genotypy s/s oraz s/l polimorfizmu *DRD4 Ex3* występowały istotnie częściej u mężczyzn uzależnionych od hazardu i amfetaminy niż w grupie kontrolnej. Może to świadczyć o potencjalnej roli tego polimorfizmu w mechanizmach neurobiologicznych predysponujących do rozwoju uzależnień. Szczególnie interesujący wydaje się związek genotypu s/s z wyższym poziomem neurotyczności oraz lęku mierzonego w podskali Lęk–Cecha STAI, co może stanowić jeden z czynników pośredniczących między predyspozycją genetyczną a zachowaniem uzależniającym.

Analizując uzyskane dane, należy pamiętać, że uzależnienie jest złożoną jednostką chorobową, na którą wpływają czynniki genetyczne, psychologiczne i środowiskowe. Badania epigenetyczne oraz wpływ farmakoterapii i warunków fizjologicznych również odgrywają istotną rolę w kształtowaniu cech osobowości i podatności na uzależnienia.

Dotychczasowe badania wykazały związek genów receptorów dopaminowych z poszukiwaniem nowości [32–34], impulsywnością [35, 36], zachowaniami ryzykownymi [37, 38], zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi [39–43], uzależnieniami behawioralnymi [44–48] oraz temperamentem [49, 50]. Przy czym nie wszystkie badania przyniosły jednoznaczne rezultaty; niektóre wyniki były sprzeczne [51, 52].

Badania na modelach zwierzęcych dostarczają dodatkowych dowodów na rolę *DRD4* w zachowaniach eksploracyjnych i reakcji na nowe bodźce [51, 53, 54]. Myszy z wyłączonym genem *DRD4* wykazują zmniejszoną eksplorację nowych bodźców oraz zmniejszoną aktywność dopaminergiczną w jądrze półleżącym, co sugeruje udział *DRD4* w regulacji zachowań związanych z nagrodą [55].

Polimorfizm *DRD4 Ex3*, będący zmienną liczby tandemowych powtórzeń (VNTR), dzielony jest na allele krótkie (s) i długie (l), co ma wpływ na ekspresję genu [25–31]. Allel 7-powtórzeniowy wykazuje zmniejszoną aktywność funkcjonalną, co zostało powiązane z różnymi zachowaniami związanymi z nagrodą, takimi jak palenie ty-

toniu [56, 57], nadużywanie metamfetaminy [58] oraz ogólne używanie substancji psychoaktywnych [59, 60].

Niektóre badania nie wykazały istotnych różnic w częstości występowania alleli s i l między osobami uzależnionymi a grupą kontrolną [61]. Jednakże McGeary [62] wskazuje na spójne dowody łączące allel VNTR l z zachowaniami uzależniającymi, co może wynikać z niższej gęstości receptorów i zmniejszonej wrażliwości na dopaminę.

W kontekście osobowości allel 7-powtórzeniowy *DRD4* był powiązany z cechą poszukiwania nowości [18, 19], która sama w sobie jest uznawana za czynnik ryzyka uzależnień [63].

4.1. Ograniczenia badania

Należy zauważyć, że w badaniu uczestniczyli wyłącznie mężczyźni pochodzenia kaukaskiego, co ogranicza możliwość generalizacji wyników na inne grupy demograficzne. Ponadto różnica wieku między grupą badaną a kontrolną może wpływać na wyniki uzyskiwane w kwestionariuszach osobowości. Brak danych longitudinalnych oraz skupienie się na pojedynczym VNTR w genie *DRD4* również stanowią ograniczenia. Przyszłe badania powinny uwzględniać szersze spektrum polimorfizmów oraz różnorodność populacyjną, a także analizować wpływ czynników epigenetycznych.

Ze względu na współwystępowanie uzależnienia od hazardu i amfetaminy nie było możliwe przeprowadzenie odrębnych analiz dla każdej z tych grup. Stanowi to istotne ograniczenie interpretacyjne i powinno zostać uwzględnione w przyszłych badaniach z większą liczebnością próby.

5. Wnioski

Z przedstawionego badania wynika, że uzależnienia należy analizować wieloczynnikowo. Możemy wnioskować, że *DRD4* i jego wariant polimorficzny wpływają na rozwój uzależnienia. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę jego wieloczynnikową i poligenową naturę, należy go łączyć z innymi czynnikami, takimi jak osobowość. Przedstawiona grupa jest interesująca, ponieważ potwierdza wielowątkowość i połączenie uzależnienia behawioralnego z uzależnieniem od substancji. Mamy nadzieję, że te i podobne odkrycia przełożą się na praktykę kliniczną w przyszłości. Podobną analizę należy przeprowadzić na większej grupie osób i uwzględnić większą liczbę testowanych genów.

Finansowanie: Niniejsze badania zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, Polska, grant numer UMO2015/19/B/NZ7/03691.

Oświadczenie Komisji Bioetycznej: Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie (KB-0012/164/17-A).

Piśmiennictwo

1. Blum K, Cull JG, Braverman ER, Chen THJ, Comings DE. *Reward deficiency syndrome: Neurobiological and genetic aspects*. W: Blum K, Noble EP, Sparkes RS, Chen THJ, Cull JG. red. *Handbook of psychiatric genetics*. London: CRC Press, Routledge, Taylor & Francis Group.; 1997. S. 311–327.
2. Guo G, Roettger ME, Shih JC. *Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violent delinquency among adolescents and young adults*. Hum. Genet. 2007; 121(1): 125–136. Doi: 10.1007/S00439-006-0244-8/FIGURES/3.
3. Alcaro A, Panksepp J. *The SEEKING mind: Primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression*. Neurosci. Biobehav. Rev 2011; 35(9): 1805–1820. Doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2011.03.002.
4. Bobadilla L, Vaske J, Asberg K. *Dopamine receptor (D4) polymorphism is related to comorbidity between marijuana abuse and depression*. Addict. Behav. 2013; 38(10): 2555–2562. Doi: 10.1016/J.ADDBEH.2013.05.014.
5. Koob GF, Le Moal M. *Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis*. Neuropsychopharmacology 2001; 24(2): 97–129. Doi: 10.1016/S0893-133X(00)00195-0.
6. Uhl GR. *Molecular genetic underpinnings of human substance abuse vulnerability: Likely contributions to understanding addiction as a mnemonic process*. Neuropharmacology 2004; 47(Suppl 1): 140–147. Doi: 10.1016/J.NEUROPHARM.2004.07.029.
7. Vink JM. *Genetics of addiction: Future focus on gene × environment interaction?* J. Stud. Alcohol. Drugs 2016; 77(5): 684–687. Doi: 10.15288/jsad.2016.77.684. PMID: 27588524.
8. Li CY, Mao X, Wei L. *Genes and (common) pathways underlying drug addiction*. PLoS Comput. Biol. 2008; 4(1): e2. Doi: 10.1371/JOURNAL.PCBI.0040002.
9. Malhotra S, Basu D, Khullar M, Ghosh A, Chugh N. *Candidate genes for alcohol dependence: A genetic association study from India*. Indian J. Med. Res. 2016; 144(5): 689–696. Doi: 10.4103/IJMR.IJMR_1018_14.
10. Pascale E, Ferraguti G, Codazzo C, Passarelli F, Mancinelli R, Bonvicini C i wsp. *Alcohol dependence and serotonin transporter functional polymorphisms 5-HTTLPR and Rs25531 in an Italian population*. Alcohol Alcohol. 2015; 50(3): 259–265. Doi: 10.1093/ALCALC/AGV014.
11. Mallard TT, Doorley J, Esposito-Smythers CL, McGeary JE. *Dopamine D4 receptor VNTR polymorphism associated with greater risk for substance abuse among adolescents with disruptive behavior disorders: Preliminary results*. Am. J. Addict. 2016; 25(1): 56–61. Doi: 10.1111/AJAD.12320.
12. Ray LA, Bryan A, MacKillop J, McGeary J, Hesterberg K, Hutchison KE. *GENETIC STUDY: The dopamine D4 receptor (DRD4) gene exon III polymorphism, problematic alcohol use and novelty seeking: Direct and mediated genetic effects*. Addict. Biol. 2009; 14(2): 238–244. Doi: 10.1111/J.1369-1600.2008.00120.X.
13. AL-Eitan LN, Alshudaifat KM, Anani JY. *Association of the DRD4 exon III and 5-HTTLPR VNTR polymorphisms with substance abuse in Jordanian Arab population*. Gene 2020; 733: 144267. Doi: 10.1016/J.GENE.2019.144267.
14. Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA. *Introduction to behavioral addictions*. Am. J. Drug. Alcohol Abuse 2010; 36(5): 233–241. Doi: 10.3109/00952990.2010.491884.
15. Grant JE, Potenza MN, Krishnan-Sarin S, Cavallo DA, Desai RA. *Shopping problems among high school students*. Compr. Psychiatry 2011; 52(3): 247–252. Doi: 10.1016/J.COMP-PSYCH.2010.06.006.

16. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. *Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity*. Trends Cogn. Sci. 2011; 15(1): 37–46. Doi: 10.1016/J.TICS.2010.11.001.
17. Yip SW, Desai RA, Steinberg MA, Rugle L, Cavallo DA, Krishnan-Sarin S i wsp. *Health/functioning characteristics, gambling behaviors, and gambling-related motivations in adolescents stratified by gambling problem severity: Findings from a high school survey*. Am. J. Addict. 2011; 20(6): 495–508. Doi: 10.1111/J.1521-0391.2011.00180.X.
18. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D i wsp. *Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking*. Nat. Genet. 1996; 12(1): 78–80. Doi: 10.1038/ng0196-78.
19. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. *Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking*. Nat. Genet. 1996; 12(1): 81–84. Doi: 10.1038/ng0196-81.
20. Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP. *A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking*. Mol. Psychiatry 2002; 7(7): 712–717. Doi: 10.1038/sj.mp.4001082.
21. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. *Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait*. Mol. Psychiatry 2000; 5(1): 64–69. Doi: 10.1038/sj.mp.4000563.
22. Ronai Z, Szekely A, Nemoda Z, Lakatos K, Gervai J, Staub M, et al. *Association between Novelty Seeking and the – 521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene*. Mol Psychiatry. 2001;6(1):35–38. Doi: 10.1038/sj.mp.4000832.
23. Zawadzki B, Strelau J, Szczepaniak P, Śliwińska M. *Inwentarz Osobowości NEO-FFI. Adaptacja polska*. Podręcznik. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP; 2007.
24. Wrześniewski K, Sosnowski T, Jaworowska A, Fecenec D. *Inwentarz Stanu i Cechy Lęku STAI. Polska adaptacja STAI*. Podręcznik. Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP; 2011.
25. Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK. *The World-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus*. Hum. Genet. 1996; 98(1): 91–101. Doi: 10.1007/S004390050166.
26. Van Craenenbroeck K, Clark SD, Cox MJ, Oak JN, Liu F, Van Tol HHM. *Folding efficiency is rate-limiting in dopamine D4 receptor biogenesis*. J. Biol. Chem. 2005; 280(19): 19350–19357. Doi: 10.1074/JBC.M414043200.
27. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HHM. *Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants*. J. Neurochem. 1995; 65(3): 1157–1165. Doi: 10.1046/J.1471-4159.1995.65031157.X.
28. Jovanovic V, Guan HC, Van Tol HHM. *Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants*. Pharmacogenetics 1999; 9(5): 561–568. Doi: 10.1097/00008571-199910000-00003.
29. Kazmi MA, Snyder LA, Cypess AM, Graber SG, Sakmar TP. *Selective reconstitution of human D4 dopamine receptor variants with Gia subtypes*. Biochemistry 2000; 39(13): 3734–3744. Doi: 10.1021/BI992354C.
30. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HHM. *The dopamine D4 receptor: One decade of research*. Eur. J. Pharmacol. 2000; 405(1–3): 303–327. Doi: 10.1016/S0014-2999(00)00562-8.
31. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. *Structure and function of dopamine receptors*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2000; 24(1): 125–132. Doi: 10.1016/S0149-7634(99)00063-9.
32. Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG. *Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior*. Behav. Brain Res. 1996; 77(1–2): 23–43. Doi: 10.1016/0166-4328(95)00203-0.

33. Febo M, Blum K, Badgaiyan RD, Baron D, Thanos PK, Colon-Perez LM i wsp. *Dopamine homeostasis: Brain functional connectivity in reward deficiency syndrome*. Front. Biosci. (Landmark Ed.) 2017; 22(4): 669–691. Doi: 10.2741/4509.
34. Kuo SC, Yeh YW, Chen CY, Huang CC, Chen TY, Yen CH i wsp. *Novelty seeking mediates the effect of DRD3 variation on onset age of amphetamine dependence in Han Chinese population*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018; 268(3): 249–260. Doi: 10.1007/S00406-016-0754-X/FIGURES/2.
35. Leamy TE, Connor JP, Voisey J, Young RMD, Gullo MJ. *Alcohol misuse in emerging adulthood: Association of dopamine and serotonin receptor genes with impulsivity-related cognition*. Addict. Behav. 2016; 63: 29–36. Doi: 10.1016/J.ADDBEH.2016.05.008.
36. Belin D, Deroche-Gamonet V. *Responses to novelty and vulnerability to cocaine addiction: Contribution of a multi-symptomatic animal model*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012; 2(11): a011940. Doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A011940.
37. Kohno M, Nurmi EL, Laughlin CP, Morales AM, Gail EH, Hellemann GS i wsp. *Functional genetic variation in dopamine signaling moderates prefrontal cortical activity during risky decision making*. Neuropsychopharmacology 2016; 41(3): 695–703. Doi: 10.1038/npp.2015.192.
38. Young JW, Van Enkhuizen J, Winstanley CA, Geyer MA. *Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: Further support for a mouse model of mania*. J. Psychopharmacol. 2011; 25(7): 934–943. Doi: 10.1177/0269881111400646.
39. Dadds MR, Schollar-Root O, Lenroot R, Moul C, Hawes DJ. *Epigenetic regulation of the DRD4 gene and dimensions of attention-deficit/hyperactivity disorder in children*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2016; 25(10): 1081–1089. Doi: 10.1007/S00787-016-0828-3/TABLES/4.
40. Hasler R, Salzmann A, Bolzan T, Zimmermann J, Baud P, Giannakopoulos P i wsp. *DAT1 and DRD4 genes involved in key dimensions of adult ADHD*. Neurol. Sci. 2015; 36(6): 861–869. Doi: 10.1007/S10072-014-2051-7/FIGURES/2.
41. Leung PWL, Chan JKY, Chen LH, Lee CC, Hung SF, Ho TP i wsp. *Family-based association study of DRD4 gene in methylphenidate-responded attention deficit/hyperactivity disorder*. PLoS One 2017; 12(3): e0173748. Doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0173748.
42. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR i wsp. *Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study*. Pediatrics 2001; 108(5): E83. Doi: 10.1542/PEDS.108.5.E83.
43. Tabatabaei SM, Amiri S, Faghfour S, Noorazar SG, AbdollahiFakhim S, Fakhari A. *DRD4 gene polymorphisms as a risk factor for children with attention deficit hyperactivity disorder in Iranian population*. Int. Sch. Res. Notices 2017; 2017: 2494537. Doi: 10.1155/2017/2494537.
44. Blum K, Febo M, Thanos PK, Baron D, Frattantonio J, Gold M. *Clinically combating reward deficiency syndrome (RDS) with dopamine agonist therapy as a paradigm shift: Dopamine for dinner?* Mol. Neurobiol. 2015; 52(3): 1862–1869. Doi: 10.1007/S12035-015-9110-9/FIGURES/1.
45. Eisenegger C, Knoch D, Ebstein RP, Rgianotti LRR, Sándor PS, Fehr E. *Dopamine receptor D4 polymorphism predicts the effect of L-DOPA on gambling behavior*. Biol. Psychiatry 2010; 67(8): 702–706. Doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2009.09.021.
46. Lobo DSS, Aleksandrova L, Knight J, Casey DM, El-Guebaly N, Nobrega JN i wsp. *Addiction-related genes in gambling disorders: New insights from parallel human and pre-clinical models*. Molecular Psychiatry 2015; 20(8): 1002–1010. Doi: 10.1038/mp.2014.113.

47. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Torres P, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. *Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene*. Pharmacogenetics 1997; 7(5): 345–348. Doi: 10.1097/00008571-199710000-00001.
48. Volkow ND, Wise RA. *How can drug addiction help us understand obesity?* Nature Neurosci-ence 2005; 8(5): 555–560. Doi: 10.1038/nn1452.
49. Holmboe K, Nemoda Z, Fearon RMP, Sasvari-Szekely M, Johnson MH. *Dopamine D4 receptor and serotonin transporter gene effects on the longitudinal development of infant temperament*. Genes Brain Behav. 2011; 10(5): 513–522. Doi: 10.1111/J.1601-183X.2010.00669.X.
50. Trucco EM, Hicks BM, Villafuerte S, Nigg JT, Burmeister M, Zucker RA. *Temperament and externalizing behavior as mediators of genetic risk on adolescent substance use*. J. Abnorm. Psychol. 2016; 125(4): 565–575. Doi: 10.1037/ABN0000143.
51. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, Paulus MP, Geyer MA. *Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli*. J. Neurosci. 1999; 19(21): 9550–9556. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-21-09550.1999.
52. Thanos PK, Roushdy K, Sarwar Z, Rice O, Ashby CR, Grandy DK. *The effect of dopamine D4 receptor density on novelty seeking, activity, social interaction, and alcohol binge drinking in adult mice*. Synapse 2015; 69(7): 356–364. Doi: 10.1002/SYN.21822.
53. Powell SB, Paulus MP, Hartman DS, Godel T, Geyer MA. *RO-10-5824 is a selective dopamine D4 receptor agonist that increases novel object exploration in C57 mice*. Neuropharmacology 2003; 44(4): 473–481. Doi: 10.1016/S0028-3908(02)00412-4.
54. Ananth M, Hetelekides EM, Hamilton J, Thanos PK. *Dopamine D4 receptor gene expression plays important role in extinction and reinstatement of cocaine-seeking behavior in mice*. Behav. Brain Res. 2019; 365: 1–6. Doi: 10.1016/J.BBR.2019.02.036.
55. Thomas TC, Kruzich PJ, Joyce BM, Gash CR, Suchland K, Surgener SP i wsp. *Dopamine D4 receptor knockout mice exhibit neurochemical changes consistent with decreased dopamine release*. J. Neurosci. Methods 2007; 166(2): 306–314. Doi: 10.1016/J.JNEU-METH.2007.03.009.
56. Simpson J, Vetuz G, Wilson M, Brookes KJ, Kent L. *The DRD4 receptor exon 3 VNTR and 5' SNP variants and mRNA expression in human post-mortem brain tissue*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2010; 153B(6): 1228–1233. Doi: 10.1002/AJMG.B.31084.
57. Laucht M, Becker K, Frank J, Schmidt MH, Esser G, Treutlein J i wsp. *Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2008; 47(6): 673–681. Doi: 10.1097/CHI.0B013E31816BFF77.
58. Chen CK, Hu X, Lin SK, Sham PC, Loh EW, Li T i wsp. *Association analysis of dopamine D2-like receptor genes and methamphetamine abuse*. Psychiatr. Genet. 2004; 14(4): 223–226. Doi: 10.1097/00041444-200412000-00011.
59. Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH. *Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds*. Neurogenetics 2006; 7(4): 239–246. Doi: 10.1007/S10048-006-0050-4/METRICS.
60. Michaelides M, Pascau J, Gispert JD, Delis F, Grandy DK, Wang GJ i wsp. *Dopamine D4 receptors modulate brain metabolic activity in the prefrontal cortex and cerebellum at rest and in response to methylphenidate*. Eur. J. Neurosci. 2010; 32(4): 668–676. Doi: 10.1111/J.1460-9568.2010.07319.X.
61. Lohoff FW, Bloch PJ, Hodge R, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM i wsp. *Association analysis between polymorphisms in the dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter*

-
- (*DAT1*) genes with cocaine dependence. *Neurosci. Lett.* 2010; 473(2): 87–91. Doi: 10.1016/J.NEULET.2010.02.021.
62. McGeary J. *The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: A review.* *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009; 93(3): 222–229. Doi: 10.1016/J.PBB.2009.03.010.
63. Adriani W, Chiarotti F, Laviola G. *Elevated novelty seeking and peculiar D-amphetamine sensitization in periadolescent mice compared with adult mice.* *Behav. Neurosci.* 1998; 112(5): 1152–1166. Doi: 10.1037//0735-7044.112.5.1152.

Autor do korespondencji: Anna Grzywacz
e-mail: grzywacz.anna.m@gmail.com