

Analiza polimorficznych wariantów genu transportera dopaminy DAT1 i transportera serotoniny 5-HTTLPR u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej z uwzględnieniem fenotypowej cechy preferencji smaku słodkiego

The analysis of the polymorphic variations of the dopamine gen transporter (DAT1) and the serotonin transporter (5-HTTLPR) in patients with Alcohol Dependence Syndrome with inclusion of the phenotypic feature of sweet liking preference

Andrzej Jasiewicz¹, Anna Grzywacz¹, Marcin Jabłoński¹,
Przemysław Bieńkowski², Agnieszka Samochowiec³,
Jerzy Samochowiec¹

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

² Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Bieńkowski

³ Instytut Psychologii, Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki
Uniwersytetu Szczecińskiego
Kierownik: prof. dr hab. A. Potemkowski

Summary

Objectives. The purpose of this study was to determine the relationship between sweet-liking phenotype and the variation of the gene sequence of the dopaminergic and serotonergic system.

Methods. The study recruited 100 probands. The participants were interviewed for addiction (SSAGA-Semi Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism) and assessed with the questionnaires: MMSE, Beck Depression Inventory and Hamilton Anxiety, Snaith-Hamilton Pleasure Scale. The taste was analyzed with tests to assess sensitivity to sweet taste and also smell tests were performed. Patients preferring the highest glucose volumes were called sweet likers. Statistical analyses were performed (SPSS- Statistical Package for the Social Sciences).

Results. Links between sweet liking phenotype and polymorphic variant of DAT1 gene were determined. The presence of DAT1 9/10 genotype increased three fold time sweet liking

phenotype ($p=0.015$, odds ratio-3.00), the presence of DAT1 10/10 decreased two fold time the chance being sweet liker ($p=0.051$, odds ratio-0.43). Genotype 10/10 was significantly more common among sweet dislikers 10/10 (68.18% vs 47.92%) i 9/9 (6.82% vs 2.08%).

Conclusions. A genetically significant association between the presence of 9/10 DAT1 VNTR genotype and a sweet-liking phenotype in probands was determined.

Słowa klucze: zespół zależności alkoholowej, fenotyp „sweet liking”, badanie genetyczne

Key words: Alcohol Dependence Syndrome, sweet liking phenotype, genetic study

Wstęp

Zespół zależności alkoholowej (ZZA) to choroba zróżnicowana klinicznie, jak i etiologicznie. Liczne badania populacyjne wskazały, że w jego etiologii czynniki genetyczne mają udział w około 40–50%, natomiast wpływy środowiskowe szacuje się na poziomie 50–60%. Niejednorodny przebieg ZZA powoduje, iż czynniki biologiczne są trudne do identyfikacji. Z tego powodu bardzo ważnym, wręcz niezbędnym elementem badań nad przyczynami biologicznymi tej choroby jest wydzielenie tzw. homogennych podgrup. Pacjenci z ZZA przydzielani są do grup podobnych pod względem objawów, przebiegu choroby lub/i dyspozycji psychicznych.

Prowadzone prace naukowo-badawcze powinny umożliwić opracowanie nieskomplikowanych testów diagnostycznych, które umożliwią rozpoznanie danego typu choroby. Dzięki temu możliwe będzie zastosowanie leczenia celowanego. Powiązanie ZZA z odczuwaniem smaków zostało opisane w wielu doniesieniach. Interesującym kierunkiem poszukiwań są badania rozpoznawania smaku gorzkiego i jego związku z wiekiem inicjacji alkoholowej, preferencją spożywania konkretnych gatunków alkoholu i znaczenia ochronnego w kontekście rozwoju ZZA [1]. W niniejszej pracy analizowano podgrupę pacjentów z ZZA pod względem smaku słodkiego.

Rozważania na temat powiązań preferencji wysokich stężeń sacharozy a spożywaniem alkoholu są uzasadnione faktem, że obie substancje aktywują podobne układy neuroprzekaznikowe: serotonergiczny, dopaminergiczny i opioidowy [2–4], stanowiące część układu nagrody. Korelację tę zaobserwowano u zwierząt laboratoryjnych, kiedy po podaniu słodkich roztworów ulegały aktywacji zakończenia dopaminergiczne w układzie limbicznym, podobnie jak po podaniu alkoholu [2, 5]. Za preferencje i regulację spożycia słodkich roztworów u zwierząt odpowiadają receptory dopaminergiczne oraz mechanizmy wpływające na transmisję dopaminergiczną (transporter dopaminy – DAT). Natomiast selektywne zmniejszenie spożycia słodkich roztworów u zwierząt powodują związki blokujące ośrodkowo receptory D2 lub hamujące wychwyt zwrotny dopaminy, np. kokaina [6]. Co więcej, na gęstość receptorów D2 może również wpływać spożywanie słodkich roztworów [7, 8].

Nasuwa się pytanie, czy preferencja wysokich stężeń sacharozy (> 30%) może być stabilnym markerem uzależnienia od alkoholu u człowieka. Odpowiedział na nie twierdząco Kampov-Polevoy [9], obserwując, iż w grupie mężczyzn uzależnionych od alkoholu (ale zachowujących abstynencję) od 46% do 65% preferowało wysokie stężenia sacharozy (0,83 M). W grupie kontrolnej złożonej z osób niezależnych preferencja ta dotyczyła jedynie 16% badanych. W swoich kolejnych badaniach

wykazał korelację pomiędzy preferencją wysokich stężeń sacharozy u dorosłych synów alkoholików i uzależnieniem ich ojców [10, 11]. Nie wszyscy badacze byli jednak co do tego zgodni. Ścińska w swoich badaniach na małoletnich synach ojców uzależnionych od alkoholu nie wykazała różnic w porównaniu z grupą kontrolną [12]. Bogucka-Bonikowska dowiodła, że intensywność i przyjemność związana ze smakiem sacharozy, które oceniane były na skalach analogii wzrokowej (VAS), nie różniła alkoholików od grupy kontrolnej [13]. W 2004 roku Kampov-Polevoy w swoim kolejnym badaniu uzyskał również negatywne wyniki [14].

Cecha „sweet liking” nie jest więc prawdopodobnie markerem uzależnienia od alkoholu, może jednak być użyteczna jako wskaźnik takiej predyspozycji w połączeniu z innymi cechami.

Ścińska i wsp. prowadziła badania wrażliwości na roztwory sacharozy u uzależnionych mężczyzn zachowujących minimum 7-dniową abstynencję [12].

Na podstawie oceny smaku słodkiego nie można było odróżnić mężczyzn uzależnionych od grupy kontrolnej. Stwierdzono, że proporcja „sweet likers” i ocena 30% stężenia sacharozy była większa w podgrupie alkoholików – synów uzależnionych ojców [15]. Osoby zakwalifikowane jako „sweet likers” to 77,3% w grupie alkoholików – synów ojców-alkoholików, natomiast 57,6% w grupie kontrolnej i zaledwie 47,8% w grupie alkoholików – synów nieuzależnionych ojców.

Jabłoński i wsp. stwierdzili istotną statystycznie zależność między występowaniem określonych alleli ANKK1 Taq1A i preferencją sacharozy. Allel A1 warunkował hedonistyczną odpowiedź na dwa najwyższe stężenia sacharozy u badanych alkoholików [16].

Na podstawie analizowanej literatury w niniejszej pracy zbadano dwa polimorfizmy – genu transportera dopaminy DAT1 oraz genu transportera serotoniny 5-HTT w grupie pacjentów z zespołem zależności alkoholowej, zróżnicowanych na grupę „sweet liking” oraz „sweet disliking”.

Transporter dopaminy poprzez wpływ na jej wychwyt zwrotny pełni kluczową rolę w regulacji aktywności dopaminergicznej. Gen kodujący transporter zlokalizowany jest na chromosomie 5p15.3. Opisano polimorfizm polegający na 3–11 powtórzeniach 40pz w rejonie 3'. Wymieniany jest też allel 14 VNTR. Osoby homozygotyczne posiadające allel 10 VNTR wykazują niższą zdolność wiązania neuroprzekaznika niż osoby posiadające allel 9 VNTR.

Transporter serotoniny związany jest bezpośrednio z regulacją serotonergicznej aktywności w OUN przez wpływ na wychwyt serotoniny z połączenia synaptycznego. Kodowany jest przez pojedynczy gen SLC6A4 zlokalizowany na chromosomie 17q12 [17]. W obrębie promotora ww. genu wykryto funkcjonalny polimorfizm polegający na insercji lub delecji 44 pz w regionie promotora genu, co skutkuje powstaniem allela L (długiego) lub allela s (krótkiego) [18]. Allel s skutkuje powstaniem transportera o mniejszej aktywności niż allel L, co powoduje mniejszy wychwyt serotoniny [16]. Allel s jest wiązany z lękiem [19], zaburzeniami afektywnymi [20] i gwałtownymi zachowaniami samobójczymi [21].

Badania młodych dorosłych osób wykazały związek allela krótkiego genu 5-HTT z wysoką tolerancją etanolu. Wskazuje to na możliwość udziału wariantu transportera serotoniny o niższej aktywności w neuronalnych mechanizmach odpowiedzi na alkohol oraz rozwoju zależności [22]. Znalezione związku pomiędzy polimorfizmem w obszarze promotora genu transportera serotoniny i zwiększonym ryzykiem alkoholizmu

związanego z osobowością antyspołeczną, impulsywnością i skłonnością do zachowań samobójczych [23–25]. Stwierdzono większą częstość allele krótkiego genu 5-HTT u alkoholików w porównaniu z grupą kontrolną (45% vs 29%) [26].

Celem niniejszego badania była analiza polimorficznych wariantów genu transportera dopaminy DAT1 i genu transportera serotoniny 5-HTT u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej podzielonych ze względu na preferencje wysokich stężeń sacharozy na dwie grupy: „sweet likers” i „sweet dislikers”.

Material i metoda

Grupa badana

Do badania zrekrutowano 100 mężczyzn uzależnionych od alkoholu, spełniających kryteria uzależnienia według ICD-10. Wywiad dotyczący przebiegu uzależnienia zebrano przy użyciu polskiej wersji kwestionariusza SSAGA. Średnia wieku badanej grupy wynosiła 33,58 +/- 8,47 roku. W celu wykluczenia zaburzeń odczuwania przyjemności przeprowadzono badanie Skalą Przyjemności Snaitha-Hamiltona, Depresji Becka i Lęku Hamiltona, MMSE i badanie węchu w celu wykluczenia obecności deficytów poznawczych i sensorycznych związanych z degeneracją układu nerwowego.

Tabela 1. Dane dotyczące przebiegu ZZA u probandów

Dane	Alkoholicy N (średnia ± odchylenie standardowe)
Wiek pierwszego kontaktu z alkoholem (lata)	15,18 ± 2,43 (n=100)
Wiek utraty kontroli picia (lata)	21,17 ± 5,41 (n=100)
Wiek pierwszych objawów abstynencyjnych (lata)	23,64 ± 11,31 (n= 92)
Czas trwania objawów abstynencyjnych (dni)	4,04 ± 6,79 (n= 92)
Osoby, u których wystąpiło majaczenie drżenne (% osób)	15%
Wiek wystąpienia pierwszego epizodu majaczenia drżennego (lata)	29,25 ± 6,17 (n= 15)
Osoby, u których wystąpiły napady padaczkowe (% osób)	16,0%
Wiek wystąpienia pierwszego napadu padaczkowego (lata)	30,81 ± 4,78 (n= 16)
Średnia ilość 40% wódki wypijana dziennie w trakcie ciągu (ml)	584,51 ± 341,73 (n= 100)
Wiek pierwszego leczenia odwykowego	24,73 ± 13,58 (n= 100)
Osoby z próbami samobójczymi w wywiadzie	37,0%

Polimorfizm genu transportera serotoniny – (SLC6A4): 5-HTT

Polimorfizm ten charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad (pz) w rejonie zawierającym zmienną liczbę powtórzeń tandemowych. Izolacja DNA z leukocytów z krwi obwodowej została przeprowadzona metodą wysalania.

Analizę przeprowadzono metodą PCR-VNTR. Do amplifikacji użyto starterów: F: 5' GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC 3' i R: 5' GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC 3'. Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego w obecności markerów mas DNA otrzymano fragmenty o długości 484 i 528 bp. Fragment o długości 484 bp nazwano allelem krótkim – s (short), natomiast fragment 528 bp zdefiniowano jako allel długi – L (long).

Polimorfizm genu transportera dopaminy – (SLC6A3): DAT

Polimorfizm ten charakteryzuje się powtarzaną ilością 40 bp tandemów w 3' w nie-translacyjnym regionie genu transportera dopaminy. Analizę przeprowadzono metodą PCR-VNTR. Do amplifikacji użyto starterów: F: 5'- TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG Ag 3' i R: 5'- CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG 3'. Uzyskane produkty różniły się wielkością w zależności od liczby powtórzeń VNTR charakterystycznych dla każdego z alleli o wielkości 410 bp (9 powtórzeń), 450 bp (10 powtórzeń) i 490 bp (11 powtórzeń).

Badania smaku

Badania smaku były prowadzone między godziną 10.00 a 13.00 w cichym, wentylowanym pomieszczeniu. Badani powstrzymywali się od picia, jedzenia, palenia papierosów przez minimum godzinę przed badaniem. Wcześniej zostali zapoznani z procedurą badawczą i skalami [15, 27]. Procedura była poddana walidacji w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, wykazując wysoką rzetelność. Na początku badania każdy uczestnik otrzymał wodę destylowaną w kubku do wypłukania ust w celu przyzwyczajenia się do smaku wody – neutralnego bodźca „odniesienia”. Następnie ze strzykawek jednorazowych bezpośrednio na język podawane były próbki roztworów sacharozy (n = 8). Badani rozprawdzali roztwory po jamie ustnej, następnie oceniali na skalach VAS intensywność (od „0” – bardzo słaby do „100” – bardzo mocny) i przyjemność (od „-50” – bardzo nieprzyjemny do „50” – bardzo przyjemny) z nimi związaną. Próbki podawane były co 60–90 sek. W tym czasie badani wypełniali karty odpowiedzi, wypluwali podawane próbki i płukali jamę ustną wodą destylowaną. Między pierwszą a drugą serią (między próbkami nr 4 i 5) odpoczywali ok. 5 minut [15]. Badani nie byli informowani o kolejności i zawartości poszczególnych próbek. Kolejne jednomililitrowe próbki to próbka 1 = 0% roztwór sacharozy, próbka 2 = 1% roztwór sacharozy, próbka 3 = 10% roztwór sacharozy, próbka 4 = 30% roztwór sacharozy, próbka 5 = 0% roztwór sacharozy, próbka 6 = 1% roztwór sacharozy, próbka 7 = 10% roztwór sacharozy, próbka 8 = 30% roztwór sacharozy. Zestawy strzykawek były przygotowywane w Instytucie Psychiatrii i Neurologii według wykorzystywanego wcześniej schematu [13], przechowywane były w temperaturze -4°C. Na godzinę przed badaniem próbki były przeniesione do temperatury pokojowej. Stężenia roztworów sacharozy były wybrane na podstawie wcześniejszych badań [10, 13, 15].

Osoby preferujące najwyższe stężenie sacharozy (średnie oceny hedonistyczne z dwóch serii) sklasyfikowane zostały jako „sweet likers” (SWL+), pozostałe osoby jako „sweet dislikers” (SWL-). Ponadto analizie zostały poddane wartości ze skal VAS. Ocena intensywności roztworów sacharozy (zarówno wśród SWL+, jak i i SWL-) służy do wykluczenia deficytów sensorycznych, które mogłyby wpływać na ocenę roztworów sacharozy pod względem hedonistycznym.

Tabela 2. **Preferencja sacharozy wśród probandów**

Preferencja sacharozy			Łącznie	Łącznie
	Liczebność	Procent	Liczebność	Procent
SWL-	48	48,00	48	48,00
SWL+	52	52,00	100	100,00

SWL- „sweet dislikers”, brak odpowiedzi hedonistycznej na najwyższe stężenia sacharozy SWL + „sweet likers”, odpowiedź hedonistyczna na najwyższe stężenia sacharozy

Badania laboratoryjne

Badania wybranych polimorfizmów genów wykonane były w Pracowni Genetyki Psychiatrycznej PUM w Szczecinie. Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną PUM. Krew pełną pobrano z żyły łokciowej i wyizolowano DNA metodą wysalania.

Wyniki

W przeprowadzonych badaniach nie wykazano jakiegokolwiek statystycznie istotnej zależności pomiędzy występowaniem określonych alleli polimorfizmów genu transportera dopaminy DAT1 i genu transportera serotoniny 5-HTT a preferencją sacharozy u probandów (tab. 3).

Tabela 3. **Zależność pomiędzy dystrybucją alleli polimorfizmów genu transportera dopaminy DAT1 i genu transportera serotoniny 5-HTT a preferencją sacharozy u probandów**

DAT	SWL-		SWL+		Razem
	Liczebność	Udział %	Liczebność	Udział %	
9	17	19,32%	26	27,08%	43
10	71	80,68%	70	72,92%	141
Razem	88		96		184
Chi ² Pearsona	1,55		df =1		p = 0,21374
Chi ² NW	1,56		df =1		p = 0,21213
	SWL-		SWL+		
HHT	liczebność	udział %	liczebność	udział %	Razem
L	58	60,42%	56	56,00%	114
S	38	39,58%	44	44,00%	82

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Razem	96		100		196
Chi ² Pearsona	0,39		df = 1		p = 0,53091
Chi ² NW	0,39		df = 1		p = 0,53080

Tabela 4. Zależność pomiędzy dystrybucją genotypów badanych polimorfizmów genu transportera dopaminy DAT1 i genu transportera serotoniny 5-HTT a preferencją sacharozy u probandów

DAT1	SWL+		SWL-		Razem
	Liczebność	Udział %	Liczebność	Udział %	
10/10	23	47,92%	30	68,18%	53
9/10	24	50,00%	11	25,00%	35
9/9	1	2,08%	3	6,82%	4
Razem	48		44		92
Chi ² Pearsona	6,59		df = 2		p = 0,03704
Chi ² NW	6,75		df = 2		p = 0,03429
	SWL+		SWL-		
5-HTT	liczebność	udział %	liczebność	udział %	Razem
LL	16	32,00%	18	37,50%	34
LS	24	48,00%	22	45,83%	46
SS	10	20,00%	8	16,67%	18
Razem	50		48		98
Chi ² Pearsona	0,39		df = 2		p = 0,82441
Chi ² NW	0,39		df = 2		p = 0,82425

Stwierdzono statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem genotypu 9/10 polimorfizmu genu transportera dopaminy DAT1 a preferencją sacharozy wśród probandów ($p = 0,037$). Wykazano częstsze występowanie genotypu 10/10 (68,18% vs 47,92%) i 9/9 (6,82% vs 2,08%) u probandów SWL- oraz częstsze występowanie genotypu 9/10 u probandów SWL+ (50,00% vs 25,00%).

Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem określonego genotypu badanego polimorfizmu genu transportera serotoniny 5-HTT a preferencją sacharozy wśród probandów. Tab. 5 – *na następnej stronie*.

W oparciu o uzyskane wyniki analiz stwierdzono istotnie częstsze występowanie genotypu DAT1 9/10 VNTR w grupie SWL+ w porównaniu z SWL- (50,00% vs 25,00%; $p = 0,014$). Stwierdzono również istotnie częstsze występowanie genotypu DAT1 10/10 VNTR w grupie SWL- w porównaniu z SWL+ (68,18% vs 47,92%); $p = 0,049$.

Obecność DAT1 9/10 VNTR trzykrotnie zwiększała szansę wystąpienia cechy „sweet liking” ($p = 0,015$, odds ratio = 3,00) w grupie badanej. Obecność DAT1 10/10 VNTR u probandów ponad dwukrotnie zmniejszała szansę na wystąpienie SWL+ ($p = 0,051$, odds ratio = 0,43).

Tabela 5. Analiza dystrybucji genotypu 10/10 i 9/10 40pz VNTR genu transportera dopaminy DAT1 grupie probandów SWL+ i SWL-

DAT1	SWL+		SWL-		
	Liczebność	Udział %	liczebność	Udział %	Razem
pozostałe	25	52,08%	14	31,82%	39
10/10	23	47,92%	30	68,18%	53
Razem	48		44		92
Chi ² Pearsona	3,86		df = 1		p = ,04944
Chi ² NW	3,90		df = 1		p = ,04834
	SWL+		SWL-		
DAT1	liczebność	udział %	liczebność	udział %	Razem
pozostałe	24	50,00%	33	75,00%	57
9/10	24	50,00%	11	25,00%	35
Razem	48		44		92
Chi ² Pearsona	6,09		df = 1		p = ,01362
Chi ² NW	6,20		df = 1		p = ,01278

Omówienie wyników

Faktem jest, że zarówno czynniki konstytucjonalne, jak i środowiskowe mają wpływ na rozwój, przebieg i rokowanie w ZZA.

Aktualny stan wiedzy na temat uzależnienia od alkoholu pozwala stwierdzić, że termin ten obejmuje heterogenną grupę pacjentów różniących się pomiędzy sobą czynnikami predysponującymi, odmiennym przebiegiem klinicznym choroby i rokowaniem.

Badanie opisane w tej pracy zostało zaplanowane tak, by zweryfikować hipotezy podane w piśmiennictwie i poznać związki fenotypowo-genotypowe ZZA w badaniach asocjacyjnych u osób niespokrewnionych (fenotyp sweet liking).

Analizowano polimorfizm genu transportera dopaminy DAT1 (SLC6A3), polegający na zmiennej ilości powtórzeń (3–11) 40 pz w rejonie niekodującym 3' [28].

Heinz i wsp. stwierdzili, że osobnicy heterozygotyczni 9/10 VNTR DAT1 mają zredukowaną średnio o 22% dostępność białka DAT1 w prądkowiu w porównaniu z osobnikami homozygotycznymi 10/10 VNTR. Wyniki ich badań sugerują, iż polimorfizm VNTR genu DAT ma wpływ na translację białka. Może to wyjaśniać mnogość klinicznych powiązań ww. transportera [29].

W niezależnych badaniach asocjacyjnych potwierdzono związek allelela 10 VNTR z zespołem deficytu uwagi (ADHD) [21, 30, 31, 32]. Ueno i wsp. zidentyfikowali polimorfizm SNP na końcu 3'-UTR genu DAT1. Allel A 2319 tego polimorfizmu występował jedynie u osobników z allelem 10-, 11-, 14- VNTR. Wykazany został jego związek z ZZA. Z alkoholizmem jest związany haplotyp A 2319 i 10 VNTR DAT1, nie wykazano takiego związku w przypadku haplotypu G 2319 i 10 VNTR DAT1 [33].

Wernicke i wsp. nie stwierdzili różnic w częstości polimorfizmu G2319A w całej badanej przez nich grupie alkoholików ani w wydzielonych podgrupach. Stwierdzili natomiast, że allel A 2319 polimorfizmu SNP również występuje u pacjentów z allelem 9 VNTR, częściej jednak był związany z allelem 10 VNTR [34].

W 1998 roku podobne wyniki uzyskali Schmidt i wsp. Według badaczy allel 9 genu transportera dopaminy jest związany z ciężkimi powikłaniami odstawienia alkoholu, możliwe że z powodu kompensacji efektu długotrwałego wpływu etanolu na funkcje mózgu [35].

Franke i wsp. w badaniach asocjacyjnych rodzin nie stwierdzili istnienia istotnego związku między allelem 9 VNTR SLC6A3 i ZZA tak w całej badanej grupie uzależnionych, jak i w homogennej grupie obciążonej ciężkimi objawami abstynencyjnymi [36].

Chen i wsp. w populacji chińskiej i u mieszkańców Tajwanu nie potwierdzili związku między polimorfizmem VNTR genu DAT a ZZA [37].

Muramatsu i wsp. wykazali w swoich badaniach wyższą częstość allela 7 VNTR DAT1 w grupie alkoholików z niską aktywnością dehydrogenazy aldehydowej II niż w grupie kontrolnej [38].

W prezentowanym badaniu nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy występowaniem określonych alleli polimorfizmów genu transportera dopaminy DAT1 i genu transportera serotoniny 5-HTT a preferencją sacharozy u probandów (tab. 3). Stwierdzono natomiast statystycznie istotną zależność pomiędzy występowaniem genotypu 9/10 polimorfizmu genu transportera dopaminy DAT1 a preferencją sacharozy wśród probandów (50,00% vs 25,00%) (tab. 4), natomiast analizując wybrane genotypy oddzielnie – w przypadku genotypu 9/10 obserwowano jeszcze większą istotność (tab. 5). Wykazano również częstsze występowanie genotypu 10/10 (68,18% vs 47,92%) i 9/9 (6,82% vs 2,08%) u probandów SWL- (tab. 4 i 5).

Jak wynika z danych z piśmiennictwa, doniesienia w omawianym zakresie są sprzeczne i niewątpliwie wymagają badań na większych populacjach. Niejednakowa częstość występowania allela A9: 4,2–6,2% w grupie kontrolnej Japończyków, do 16–28% w amerykańskiej grupie kontrolnej, wskazuje na istotne znaczenie wpływu różnej częstości występowania alleli w badanych populacjach [39]. Prezentowane tutaj badanie wskazało na istotne statystycznie różnice pod względem występowania genotypów i alleli polimorfizmu genu transportera dopaminy DAT1. Można powiązać to z faktem, iż za regulację preferencji i spożycia słodkich roztworów odpowiada układ dopaminergiczny oraz mechanizmy wpływające na transmisję dopaminergiczną.

Selektywne zmniejszenie spożycia słodkich roztworów powodują związki blokujące ośrodkowo receptory D2 lub hamujące wychwyt zwrotny dopaminy.

Powtarzalność i obiektywizacja wyników wymagają badania dużych, homogennych etnicznie grup badanych.

Polimorfizm genu transportera serotoniny 5-HTT (SLC6A4)

Istnieje wiele doniesień opisujących badania asocjacyjne polimorfizmu genu 5-HTT. U badanych nadużywających alkoholu, posiadających genotyp s/s lub L/s [40], stwierdzono występowanie większej ilości miejsc wiązania transportera serotoniny.

Wykazano związek wysokiej tolerancji etanolu u młodych dorosłych z allelem s genu 5-HTT. Możliwe jest, że transporter serotoniny o niższej aktywności bierze udział w neuronalnych mechanizmach odpowiedzi na etanol i rozwoju tolerancji alkoholu [41].

Kranzler donosił również o braku związku polimorfizmu 5-HTT z alkoholizmem z wczesną utratą kontroli picia [42]. Hammoumi i wsp. stwierdzili większą częstość allele krótkiego genu 5-HTT u alkoholików w stosunku do grupy kontrolnej (45,5% vs 29%) [43].

Znaleziono związek pomiędzy polimorfizmem w obszarze promotora genu transportera serotoniny a zwiększonym ryzykiem alkoholizmu związanego z osobowością dys socjalną i impulsywnością [44–46].

Johnson sugerował w swoich badaniach związek alkoholizmu z wczesną utratą kontroli picia z większą częstością allele L [47].

Gorwood i wsp. nie potwierdzili związku allele s z uzależnieniem od alkoholu, jednak wskazali na jego związek z powtarzającymi się, poważniejszymi próbami samobójczymi [48].

Grzywacz i wsp. przeprowadzili badanie asocjacyjne oraz analizę testu nierównowagi transmisji w rodzinach polimorfizmu genu transportera dopaminy DAT1 (2-11 VNTR) u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej. Nie obserwowano istotności statystycznych w analizie asocjacji, natomiast w teście TDT stwierdzili preferencyjne przekazywanie allele 10 VNTR [49].

Grochans i wsp. podczas analizy asocjacji polimorfizmu genu 5-HTT pacjentów z ZZA nie stwierdzili istotnych różnic w rozkładzie genotypów i alleli w grupie badanej i kontrolnej [50].

W prezentowanym badaniu nie znaleziono asocjacji pomiędzy preferencją smaku słodkiego i polimorfizmem genu transportera serotoniny 5-HTT. Ograniczeniem badania była stosunkowo niewielka liczebność grupy (n=100), co ma znaczenie w interpretacji badań genetycznych. Planowana jest kontynuacja badań, powiększenie grupy, skonstruowanie haplotypów oraz analiza nierównowagi transmisji alleli w rodzinach typu trios i uwzględnienie czynników niegenetycznych mogących mieć wpływ na preferencję smaku słodkiego.

Wnioski

Potwierdzono związek fenotypu „sweet liking” z genotypem transportera dopaminy DAT1. Zasadne wydaje się powtórne badanie zrekrutowanych już probandów w kilkuletnim odstępie czasowym po to, by zweryfikować, czy cecha SWL+ jest cechą stałą w czasie. Wpływ czynników, takich jak wynik MMSE czy leczenie w warunkach szpitalnych z powodu powikłań somatycznych, może sugerować, iż cecha może wiązać się z cięższym przebiegiem uzależnienia i towarzyszącą temu procesowi degradacją w obrębie układu nerwowego (czego wtórnym efektem może być ujawnienie się cechy SWL+).

Анализ полиморфных вариантов гена транспортера допамина ДАТ1 и транспортера серотонина 5-ХТТЛПР у пациента с Синдромом алкогольной зависимости с учетом фенотипной черты употребления сладостей

Содержание

Задание. Заданием работы было определение зависимости между фенотипом „сладкий” (любовь к сладостям) пациентов с Синдромом алкогольной зависимости и некоторых полиморфных вариантов гена транспортера допамина ДАТ1 и транспортера серотонина 5-ХТТЛПР (serotonin-transporter-linked-polimorphic-region).

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов зависимых от алкоголя, исполняющих критерии зависимости по классификации ЦИД-10. Расспрос, относящийся к течению зависимости собран при использовании польской версии глоссария ССАГА (Semi Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism). Выбор употребления сладостей определен при помощи состава пробирок, содержащих растворы сахарозы. Лица с наибольшими склонностями к сладостям с наибольшей концентрацией сахарозы были определены как „сладкий ликер”, „очень сладкий”. Материал для генетических исследований собран из венозной крови, ДНК изолирована методом высаливания. Проведен анализ появления полиморфных вариантов гена transportera допамина ДАТИ и transportera серотонина 5-ХТТЛПР. Для статистического анализа использована программа СПСС.

Результаты. В предложенном исследовании не отмечено зависимости между появлением определенных аллели полиморфизмов гена transportera допамина ДАТИ и гена transportera 5-ХТТЛПР и предпочтением сахарозы у пробантов (пациентов с алгольной зависимостью). С другой стороны, статистически существенность найдена между появлением генотипа 9/10 полиморфизма гена transportera допамина ДАТИ и предпочтением сахарозы среди пробантов ($p=0,0370$). Присутствие этого ДАТИ 9/10 ВНТР в три раза увеличивает шанс появления черты „очень сладкий” ($p=0,015$, отклонение собрания $=3,00$) в исследованной группе. Отмечено также более частое присутствие генотипа 10/10 (68,18% до 47,92% и 9/9 (6,82 до 2,08%) у пробантов без предпочтения сладкого вкуса. Присутствие ДАТИ 10/10 ВНТР у пробантов более двух раз уменьшало шанс к появлению потребности сладкого продукта ($p=0,051$, отклонение собрания $=0,43$).

SWL – sweet liking (–) без предпочтения сладкого вкуса

SWL – sweet liking (+) предпочтения сладкого вкуса

Выводы. Подтверждена связь фенотипа „сладкого вкуса” с генотипом transportera допамина ДАТИ.

Ключевые слова: синдром алгольной зависимости, фенотип „очень сладкий”, генетические исследования

Analyse der Variationen von Genpolymorphismus des Dopamintransporters (DAT1) und Serotonin - Transporters (5-HTTLPR) bei Patienten mit Alkoholabhängigkeitssyndrom mit Berücksichtigung von phänotypischen Eigenschaft der Präferenz für Süßes

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Arbeit war die Feststellung der Abhängigkeit zwischen dem Phänotyp „sweetliking“ (Präferenz für Süßes) der Patienten mit dem Alkoholabhängigkeitssyndrom und dem Auftreten der bestimmten der Variationen von Genpolymorphismus des Dopamintransporters DAT1 und Serotonin - Transporters 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked-polymorphic-region).

Material und Methoden. Zur Studie wurden 100 alkoholabhängige Männer eingeschlossen, die die Kriterien der Abhängigkeit nach ICD-10 erfüllten. Die Anamnese zur Abhängigkeit wurde mit Hilfe der polnischen Version des Fragebogens SSAGA (Semi Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism) durchgeführt. Die Präferenz für süßen Geschmack wurde mit Hilfe der Reagenzgläser mit Saccharoselösung bestimmt. Die Personen, die die höchste Konzentration der Saccharose bevorzugten, wurden als „sweet likers“ bezeichnet. Das Material für die genetischen Untersuchungen wurde aus dem Blut isoliert, RNA wurde mit dem Aussalzen isoliert. Es wurden die Variationen des Genpolymorphismus des Dopamintransporters DAT1 und Serotonin – Transporters 5-HTTLPR analysiert. Zur statistischen Analyse wurde der SPSS Programm eingesetzt.

Ergebnisse. In der besprochenen Untersuchung wurden keine Abhängigkeiten zwischen den Allelen von Genpolymorphismus des Dopamintransporters DAT1 und des Serotonintransporters 5-HTT und der Präferenz für Saccharose bei den Probanden (Patienten mit diagnostiziertem Syndrom der Alkoholabhängigkeit) nachgewiesen. Es wurde aber die statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem Genotyp 9/10 des Genpolymorphismus des Dopamin-Transporters DAT1 und der Präferenz für Saccharose unter den Probanden nachgewiesen ($p=0,0370$). Die Anwesenheit von

DAT1 9/10 VNTR steigerte dreimal das Auftreten der Eigenschaft „sweet liking“ ($p=0,015$, odds ratio = 3,00) in der untersuchten Gruppe. Es wurde auch häufigeres Auftreten des Genotyps 10/10 (68,18% vs. 47,92%) und 9/9 (6,82% vs. 2,08%) bei den SWL- - Probanden nachgewiesen. Die Anwesenheit von DAT1 10/10 VNTR bei den Probanden minderte fast zweimal das Auftreten von SWL+ ($p=0,051$, odds ratio = 0,43).

SWL- „sweet liking“ ohne Präferenz für Süßes

SWL+ „sweet liking“ mit Präferenz für Süßes

Schlussfolgerungen. Der Zusammenhang des Phänotyps „sweet liking“ wurde bestätigt.

Schlüsselwörter: Alkoholabhängigkeitssyndrom, Phänotyp „sweet liking“, genetische Untersuchung

L'analyse des variations polymorphiques du gène transporteur de dopamine DAT1 et du gène transporteur de sérotonine 5-HTTLPR chez les patients avec le syndrome de la dépendance à l'alcool en prenant en considération aussi la particularité phénotypique de la préférence du goût doux

Résumé

Objectif. Déterminer les relations du phénotype « sweet liking » (préférence du goût doux) des patients avec le syndrome de la dépendance à l'alcool et les variations polymorphiques du gène transporteur de dopamine DAT1 et du gène transporteur de sérotonine 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked-polymorphic-region).

Matériel et Méthodes. On examine 100 hommes dépendant à l'alcool (les probands), diagnostiqués d'après ICD-10. On les examine avec les questionnaires : SSAGA (Semi Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism), MMSE, Beck Depression Inventory and Hamilton Anxiety, Snaith-Hamilton Pleasure Scale. Pour déterminer la préférence du goût doux les probands goûtent les solutions de saccharose. Les personnes préférant la plus grande concentration de saccharose sont définies comme « sweet likers ». Pour les examens génétiques on use leurs échantillons sanguins. On analyse les variations polymorphiques du gène transporteur de dopamine DAT1 et du gène transporteur de sérotonine 5-HTTLPR avec le programme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Résultats. Ces examens n'attestent pas de relations des allèles choisis des polymorphismes du gène transporteur de dopamine DAT1 et du gène transporteur de sérotonine 5-HTT et de la préférence de saccharose des probands. On note pourtant la relation valable statistiquement du génotype 9/10 du polymorphisme du gène transporteur de dopamine DAT1 et la préférence de saccharose des probands ($p=0,0370$). La présence de DAT1 9/10 VNTR augmente trois fois la possibilité de la particularité « sweet liking » ($p=0,015$, odds ratio =3,00) dans le groupe examiné.

On observe aussi la plus grande fréquence du génotype 10/10 (68,18% vs 47,92%) et du génotype 9/9 (6,82% vs 2,08% chez les probands SWL- . La présence de DAT1 10/10 VNTR diminue deux fois la possibilité de SWL+ ($p=0,051$, odds ratio =0,43).

SWL- = « - sweet liking » = sans la préférence du goût doux

SWL+ = « + sweet liking » = avec la préférence du goût doux

Conclusions. On confirme la relation du phénotype « sweet liking » avec le génotype du transporteur de dopamine DAT1.

Mots clés : syndrome de la dépendance à l'alcool, phénotype « sweet liking », étude génétique

Piśmiennictwo

1. Pelchat ML, Danowski S. *The perceived bitterness of beer and 6-n-propylthiouracil (PROP) taste sensitivity.* *Physiol. Behav.* 1992; 51: 1261–1266.
2. Di Chiara G, Imperato A. *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system of freely moving rats.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 5274–5278.

3. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. *Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers*. *NeuroImage* 2003; 19: 1709–1715.
4. Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N. *Association of the -141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics*. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 132: 46–49.
5. Mark GP, Blander DS, Hoebel BG. *A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion*. *Brain Res.* 1991; 551: 308–310.
6. Leeb K, Parker L, Eikelboom R. *Effects of pimozide on the hedonic properties of sucrose: analysis by taste reactivity test*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 39: 895–901.
7. Berridge KC. *Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns*. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000; 24: 173–198.
8. Bello NT, Sweigart KL, Lakoski JM, Norgren R, Hajnal A. *Restricted feeding with scheduled sucrose access results in an upregulation of the rat dopamine transporter*. *Am. J. Physiol.* 2003; 284: R1260–R1268.
9. Kampov-Polevoy AB, Garbutt JC, Janowsky DS. *Evidence of preference for a high-concentration sucrose solution in alcoholic men*. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 269–270.
10. Kampov-Polevoy AB, Tsoi MV, Zvartau EE, Neznanov NG, Khalitov E. *Sweet liking and family history of alcoholism in hospitalized alcoholic and non-alcoholic patients*. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36: 165–170.
11. Kampov-Polevoy AB, Garbutt JC, Khalitov E. *Family history of alcoholism and response to sweet*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003; 27: 1743–1749.
12. Ścińska A, Bogucka-Bonikowska A, Koros E, Polanowska E, Habrat B, Kukwa A i wsp. *Taste responses in sons of male alcoholic*. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36(1): 79–84.
13. Bogucka-Bonikowska A, Ścińska A, Koros E, Polanowska E, Habrat B, Woronowicz B i wsp. *Taste responses in alcohol-dependent men*. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36: 516–519.
14. Kampov-Polevoy AB, Eick C, Boland G, Khalitov E, Crews FT. *Sweet liking, novelty seeking, and gender predict alcoholic status*. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004; 28: 1291–1298.
15. Wroński M, Skrok-Wolska D, Samochowiec J, Ziółkowski M, Święcicki Ł, Bieńkowski P i wsp. *Perceived intensity and pleasantness of sucrose taste in male alcoholics*. *Alcohol Alcohol.* 2007; 42(2): 75–79.
16. Jabłoński M, Jasiewicz A, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J, Bieńkowski P, Mierzejewski P i wsp. *The effect of selected polymorphisms of the dopamine receptor gene DRD2 and the ANKK1 on the preference of concentrations of sucrose solutions in men with alcohol dependence*. *Psychiatr. Danub.* 2013; 25(4): 829–999.
17. Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S i wsp. *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region*. *Science* 1996; 274: 1483–1487.
18. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Reiderer P, Bengel D i wsp. *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*. *J. Neurochem.* 1996; 66: 2621–2624.
19. Mazzanti C, Lappalainen J, Long J, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M. *Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety related traits*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 936–940.
20. Collier D, Stoeber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D. *A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders*. *Mol. Psychiatry* 1996; 1: 453–460.

21. Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger J, Castelnaud D, Mouthon D i wsp. *Association between violent suicidal behavior and the low activity of the serotonin transporter gene*. Mol. Psych. 2001; 6: 338–341.
22. Turker T, Sodmann R, Goebel U, Jatzke S, Knapp M, Lesch K i wsp. *High ethanol tolerance in young adults is associated with the low-activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene*. Neurosci. Lett. 1998; 248: 147–150.
23. Hallikainen T, Saito T, Lachman H, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen OP i wsp. *Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 385–388.
24. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP i wsp. *Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder*. Biol. Psychiatry 1998; 43: 908–912.
25. Schuckit M, Mazzanti C, Smith T, Ahmed U, Radel M, Iwata N i wsp. *Selective genotyping for the role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study*. 1999; 45: 647–651.
26. Hammoumi S, Payen A, Favre J, Balmes J, Benard J, Husson M i wsp. *Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence?* Alcohol 1999; 17: 107–112.
27. Bogucka-Bonikowska A, Baran-Furga H, Chmielewska K, Habrat B, Ścińska A, Kukwa A i wsp. *Taste function in methadone-maintained opioid-dependent men*. Drug and Alcohol Depend. 2002; 68: 113–117.
28. Vandenbergh D, Persico A, Hawkins A, Griffin C, Li X, Jabs E. *Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR*. Genomics 1992; 14: 1104–1106.
29. Heinz A, Goldman D, Jones D, Palmour R, Hommer D, Gorey J i wsp. *Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum*. Neuropsychopharmacol. 2000; 22: 133–139.
30. Cook E, Stein M, Krasowski M, Cox N, Olkon D, Kieffer J. *Association of attention-defect disorder and the dopamine transporter gene*. Am. J. Hum. Genet. 1995; 56: 993–998.
31. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. *Confirmation of association between attention-deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter gene*. Mol. Psychiatry 1997; 2: 311–313.
32. Waldman I, Rowe D, Abramovitz A, Kozel S, Mohr J, Sherman S. *Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity*. Am. J. Hum. Genet. 1998; 63: 1767–1776.
33. Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T i wsp. *Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism*. Mol. Psychiatry 1999; 4(6): 552–557.
34. Wernicke C, Smolka M, Gallinat J, Winterer G, Schmidt LG, Rommelspacher H. *Evidence for the importance of the human dopamine transporter gene for withdrawal symptomatology of alcoholics in a German population*. Neurosci. Lett. 2002; 333: 45–48.
35. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T. *Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 474–478.
36. Franke P, Schwab S, Knapp M, Gansicke M, Delmo C, Zill P I wsp. *DAT1 gene polymorphism in alcoholism: a family-based association study*. Biol. Psychiatry 1999; 45: 652–654.
37. Chen WJ, Chen CH, Huang J, Hsu YP, Seow SV, Chen CC i wsp. *Genetic polymorphisms of the promoter region of dopamine D2 receptor and dopamine transporter genes and alcoholism among four aboriginal groups and Han Chinese in Taiwan*. Psychiatr. Genet. 2001; 11: 187–195.
38. Muramatsu T, Higuchi S. *Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995; 211: 28–32.

39. Kang AM, Palmatier MA, Kidd KK. *Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3)*. Biol Psychiatry. 1999; 46(2): 151-60.
40. Little K, McLaughlin D, Zhang L, Livermore C, Dalack G, McFinton P i wsp. *Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 207–213.
41. Turker T, Sodmann R, Goebel U, Jatzke S, Knapp M, Lesch K i wsp. *High ethanol tolerance in young adults is associated with the low-activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene*. Neurosci. Lett. 1998; 248: 147–150.
42. Kranzler H, Lappalainen J, Nelisery M, Gelernter J. *Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2002; 26: 1330–1335.
43. Hammoumi S, Payen A, Favre J, Balmes J, Benard J, Husson M i wsp. *Does the short variant of the serotonin transporter linked polymorphic region constitute a marker of alcohol dependence?* Alcohol 1999; 17: 107–112.
44. Hallikainen T, Saito T, Lachman H, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen OP i wsp. *Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 385–388.
45. Schuckit M, Mazzanti C, Smith T, Ahmed U, Radel M, Iwata N i wsp. *Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study*. Biol. Psychiatry 1999; 45: 647–651.
46. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP i wsp. *Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder*. Biol. Psychiatry 1998; 43: 908–912.
47. Johnson B. *Serotonergic agents and alcoholism treatment: rebirth of the subtype concept-an hypothesis*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000; 24: 1597–1601.
48. Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. *Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 259–264.
49. Grzywacz A, Samochowiec J. *Badania asocjacyjne, badania rodzin i sekwencjonowanie DNA polimorfizmu genu transportera dopaminy DAT 1 w zespole zależności alkoholowej*. Psychiatr. Pol. 2008; 42(3): 443–452.
50. Grochans E, Grzywacz A, Małecka I, Samochowiec A, Karakiewicz B, Samochowiec J. *Badania asocjacyjne wybranych polimorfizmów genów DRD2, 5HHT, GRIK3, ADH4 syndrome pacjentów z zespołem zależności alkoholowej*. Psychiatr. Pol. 2011; 45(3): 325–335.

Adres: Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 26.05.2013
Zrecenzowano: 24.11.2013
Otrzymano po poprawie: 24.11.2013
Przyjęto do druku: 4.12.2013

