

Badanie polimorfizmu genu *DAT* w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych z współwystępującym uzależnieniem od alkoholu

Study of dopamine transporter gene polymorphism
in bipolar patients with comorbid alcohol dependence

**Joanna Hauser^{1,2}, Aleksandra Szczepankiewicz¹,
Monika Dmitrzak-Węglarz¹, Maria Skibińska¹,
Agnieszka Słopeń³, Anna Leszczyńska-Rodziewicz², Piotr Czernski¹**

¹ Pracownia Genetyki Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu,

² Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

³ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży UM w Poznaniu

Abstract – Introduction. Alcoholism is present in about 40–60% of bipolar patients. This comorbidity between bipolar disorder and alcoholism is high and may result from the existence of common genetic factors for the two disorders. In both disorders, dysregulation of dopaminergic neurotransmission had been implicated. Association analyses have revealed several candidate genes acting in the dopaminergic pathway and polymorphisms in those genes that might be associated with both disorders.

The aim of this study was to analyze a possible relationship between polymorphism in the dopaminergic pathway gene dopamine transporter (*DAT*) and alcohol abuse comorbidity in bipolar patients.

Methods. We analyzed 317 patients with bipolar disorder. In this group 40 patients were diagnosed with alcohol abuse. The diagnosis was made for each patient by at least two psychiatrists, using structured clinical interviews for DSM-IV Axis I disorders (SCID). The control group consisted of 350 subjects. We performed a PCR VNTR analysis of polymorphisms in the *DAT* gene.

Results. We have not observed an association between *DAT* polymorphism and the subtype of bipolar disorder with comorbid alcoholism. We found a trend of the *DAT* polymorphism (higher frequency of genotype A10/A10) in the group of bipolar disorder I patients with comorbid alcoholism ($p = 0.085$). Our findings may suggest that *DAT* polymorphisms may play a role in the shared genetic vulnerability to both bipolar disorder I and alcoholism.

Key words: bipolar disorder, alcoholism, alcohol dependence, dopamine transporter, genetics

Streszczenie – Wstęp. Problemy związane z nadużywaniem alkoholu (ALK) występują u około 40–60% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD). W patogenezie CHAD i ALK istotne znaczenie mają zaburzenia przekazywania dopaminergicznego – badania asocjacyjne wskazują, że geny układu dopaminergicznego mogą być związane z predyspozycją do zachorowania na CHAD i ALK. Celem badania była ocena związku polimorfizmu genu transportera dopaminy (*DAT*) z podtypem choroby afektywnej dwubiegunowej z współwystępującym nadużywaniem alkoholu.

Metoda. Badaniem objęto 317 pacjentów z CHAD, w tej grupie u 40 pacjentów rozpoznano nadużywanie alkoholu. Diagnoza kliniczna była potwierdzona przez dwóch psychiatrów, przy zastosowaniu strukturalizowanego wywiadu dla osi I DSM-IV (SCID). Grupa kontrolna liczyła 350 osób. Polimorfizm genu *DAT* analizowano metodą PCR VNTR.

Wyniki. Nie stwierdzono asocjacji między polimorfizmem *DAT* a podtypem CHAD z współwystępującym ALK. Obserwowano trend dotyczący częstszego występowania genotypu A10/A10 w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I z współwystępującym nadużywaniem alkoholu ($p = 0,085$). Wyniki naszych badań mogą sugerować, że polimorfizm genu *DAT* może mieć znaczenie we wspólnej genetycznej predyspozycji do choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i nadużywania alkoholu.

Słowa kluczowe: zaburzenia afektywne dwubiegunowe, alkoholizm, uzależnienie od alkoholu, transporter dopaminy, genetyka

WSTĘP

Zaburzenia psychiczne, podobnie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, należą do chorób o złożonej etiologii; w predyspozycji do zachorowania istotne znaczenie ma wiele genów oraz ich interakcja z czynnikami środowiskowymi. Geny związane są z ryzykiem zachorowania, a nie jak w przypadku chorób uwarunkowanych jednogennie z bezpośrednią przyczyną choroby. Badania genetyczne w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD) są trudne ze względu na heterogenność obrazu klinicznego choroby oraz heterogenność genetyczną. Kliniczna heterogenność dotyczy obrazu psychopatologicznego CHAD, przebiegu choroby oraz skuteczności terapeutycznej leków normotymicznych. Passmore i wsp. (1) porównywali cechy kliniczne związane ze skutecznością terapeutyczną lamotryginy i litu u chorych z CHAD. Pacjenci, u których skuteczna była lamotrygina – w porównaniu z pacjentami, u których skutecznym był lit – charakteryzowali się wcześniejszym wiekiem zachorowania, częstszym występowaniem szybkiej zmiany faz oraz współwystępowaniem innych zaburzeń psychicznych, takich jak nadużywanie substancji psychoaktywnych. W tej grupie chorych obserwowano rodzinne obciążenie uzależnieniami. Badania te potwierdzają heterogenność kliniczną CHAD i wskazują, że patogeneza choroby jest związana z interakcją wielu genów i czynników środowiskowych.

Obecnie uważa się, że badanie bardziej homogennych grup pacjentów ułatwi poszukiwanie genów związanych z patogenezą zaburzeń psychicznych. Wskazuje się na przykład, że niektóre geny mogą być związane z podtypem CHAD, charakteryzującym się współwystępowaniem innych zaburzeń psychicznych, takich jak uzależnienie od alkoholu (2).

W badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że uzależnienie/nadużywanie alkoholu występuje u około 40–60% pacjentów z diagnozą CHAD (3). Wiele czynników jest związanych z współwystępowaniem CHAD i problemów alkoholowych (ALK), w szczególności podkreśla się, że nadużywanie alkoholu często obserwuje się u osób w stanie maniакаlnym, natomiast stany depresji występują po okresie intoksykacji alkoholowej (4).

Współwystępowanie CHAD i ALK może być związane z czynnikami genetycznymi. Todd i wsp. (5) stwierdzili, że u krewnych pacjentów z CHAD, o wczesnym wieku zachorowania, ryzyko uzależnienia od alkoholu jest 3 razy większe niż w grupie kontrolnej. W innych pracach nie potwierdzono rodzinnej kosegregacji obu zaburzeń (tj. większego ryzyka zachorowania na CHAD u krewnych probanda z problemem alkoholowym i *vice versa*) (6). Wyniki tych badań wskazują, że zaburzenia afektywne poprzedzają problemy związane z nadużywaniem alkoholu. Jest to zgodne z koncepcją „leczenia” (*self-medication*) zaburzeń nastroju za pomocą alkoholu, co może tłumaczyć częste współwystępowanie CHAD i ALK.

Maier i wsp. (7) opisali rodzinne występowanie podtypu CHAD z współwystępującym alkoholizmem. Badania te wskazują, że ryzyko współwystępowania alkoholizmu i zaburzeń afektywnych jest większe u chorych z CHAD obciążonych rodzinnie uzależnieniem od alkoholu. Rodzinne współwystępowanie CHAD i ALK może być jednak związane zarówno z czynnikami środowiskowymi, jak i genetycznymi. Badania adopcyjne potwierdzają hipotezy genetyczne. Ingraham i Wender (8) stwierdzili, że – w porównaniu z grupą kontrolną – nadużywanie substancji psychoaktywnych było częstsze u biologicznych krewnych probanda z podwójną diagnozą, tj. z CHAD i uzależnieniem. Częste współwystępowanie problemów alkoholowych u pacjentów z CHAD może być zatem także uwarunkowane genetycznie.

Badania analizy sprzężeń wykazały, że te same regiony na chromosomach związane są z predyspozycją do zachorowania na CHAD i do uzależnienia się od alkoholu, w szczególności dotyczy to chromosomów: 1p, 6q, 9p, 14q (9, 10, 11, 12, 13). Badania sugerują, że w tych *loci* znajdują się geny związane z ryzykiem zachorowania zarówno na CHAD, jak i ALK. Te same geny mogą mieć zatem znaczenie w predyspozycji do choroby afektywnej dwubiegunowej i alkoholizmu, a ich efekt jest plejotropowy.

W badaniach molekularnych genetycznego podłoża chorób stosuje się metodę badania genów kandydujących. W badaniu tym porównuje się częstość alleli i genotypów w grupie osób chorych i zdrowych. Wybór genu kandydującego nawiązuje do koncepcji patofizjologicznych choroby. W przypadku zaburzeń afektywnych i uzależnienia od alkoholu wskazuje się na zaburzenia neuroprzeżywalności dopaminergicznego, stąd geny związane z tym układem są genami kandydującymi zarówno w CHAD, jak i w alkoholizmie.

Układ dopaminowy ma istotne znaczenie w patogenezie uzależnień. Teorię dopaminową wysunięto, kiedy okazało się, że układ dopaminowy – obejmujący system neuronów mezolimbiczno-korowych z obszarem brzuszonym nakrywki, jądrem półleżącym, a także ciałem migdałowatym, korą czołową i limbiczną – stanowi neurochemiczną podstawę układu nagrody (14, 15). Zespół deficytu nagrody przejawia się między innymi uzależnieniem od alkoholu, badania wykazały bowiem, że przekazywanie dopaminergiczne w układzie nagrody wzrasta po podaniu alkoholu i innych środków uzależniających. Poszukiwanie substancji pobudzającej układ nagrody może być próbą samoleczenia deficytu układu nagrody (16, 17, 18, 19).

Wiele badań potwierdza znaczenie układu dopaminergicznego w patogenezie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (20, 21). Hasler i wsp. (22) uważają, że objawy anhedonii, występujące w fazie depresyjnej CHAD oraz objawy wzmożonej reakcji na bodźce obserwowane w fazie maniakalnej CHAD, wskazują na zaburzenia układu nagrody w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych.

Argumentem przemawiającym za rolą układu nagrody w etiologii CHAD są badania wskazujące, że substancje zwiększające aktywność układu dopaminergicznego w układzie mezolimbicznym, takie jak amfetamina, bromokryptyna, L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenylalanina), wywołują stany maniakalne u niektórych pacjentów z CHAD (23, 24). Natomiast substancje zmniejszające przebieżność dopaminergiczną, takie jak α metyl-para-tyrozyna (AMPT), wywołują objawy anhedonii u osób z diagnozą CHAD (25).

W wielu pracach analizowano związek genów układu dopaminergicznego z predyspozycją do zaburzeń afektywnych i uzależnienia od alkoholu. W badaniach polimorfizmu genu kodującego receptor *DRD1* stwierdzono asocjację z CHAD (26), a także z uzależnieniem od alkoholu (27). Wyniki badań dotyczące genu *DRD2*, *DRD3* zarówno w przypadku CHAD, jak i ALK są sprzeczne (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). W meta-analizie badań asocjacyjnych polimorfizmu genu *DRD4* potwierdzono związek z predyspozycją do CHAD, badania dotyczące asocjacji z ALK są niejednoznaczne (35, 36, 37, 38).

W niniejszej pracy analizowano związek polimorfizmu genu transportera dopaminy (*DAT*) z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej z współwystępującym nadużywaniem alkoholu. Gen *DAT* znajduje się na chromosomie 5p15.3 i zbudowany jest z 15 egzonów. Opisano kilka polimorfizmów genu *DAT*, najczęściej badany jest polimorfizm charakteryzujący się zmienną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR) w 3'-nieulegającym translacji regionie 3'-UTR genu *DAT*. Pojedynczy motyw o długości 40 par zasad może być powtórzony od 3 do 13 razy, najczęściej występują allele zawierające 9 (A9) lub 10 (A10) powtórzeń VNTR (39).

Dotychczasowe badania asocjacji pomiędzy polimorfizmem VNTR genu *DAT* a CHAD są niejednoznaczne, opisano asocjację allelu o 10 powtórzeniach z CHAD (40), w innych pracach nie potwierdzono jednak asocjacji (41, 42).

W kolejnych badaniach opisano związek polimorfizmu genu *DAT* ze specyficznymi objawami klinicznymi uzależnienia od alkoholu. Stwierdzono asocjację polimorfizmu *DAT* (allel A9) z wczesnym początkiem uzależnienia od alkoholu oraz z ciężkim przebiegiem zespołu abstynencyjnego (43, 44, 45, 46), w innych pracach nie potwierdzono tej zależności (47, 48).

Badano również związek pomiędzy polimorfizmami genu *DAT* a innymi zaburzeniami psychicznymi. W przypadku badań dotyczących schizofrenii wyniki są sprzeczne, opisano asocjację z homozygotycznym genotypem (A9/A9, A10/A10), w innych badaniach nie potwierdzono asocjacji polimorfizmu VNTR genu *DAT* ze schizofrenią (49, 50, 51). W zaburzeniach jedzenia opisano asocjację allelu A9 genu *DAT* z zachowaniami napadowego objadania się (52).

MATERIAŁ I METODA

Osoby badane. W badaniu wzięło udział 317 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD I $n = 269$; CHAD II $n = 48$). Grupa pacjentów obejmowała 131 mężczyzn (średnia wieku 30 lat, $SD = 11$) i 186 kobiet (średnia wieku 33, $SD = 12$). U 40 chorych (mężczyźni $n = 32$, kobiety $n = 8$) rozpoznano nadużywanie alkoholu. Rozpoznanie CHAD poprzedzało wystąpienie zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu.

Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z terenu Wielkopolski, były hospitalizowane bądź leczone ambulatoryjnie w Klinice Psychiatrii AM w Poznaniu. Diagnozę kliniczną potwierdziło dwóch lekarzy psychiatrów w oparciu o strukturalizowany wywiad SCID, dotyczący zaburzeń I osi wg DSM-IV (53).

Grupa kontrolna liczyła 350 osób (139 mężczyzn – średnia wieku 41 lat, $SD = 12$; 211 kobiet – średnia wieku 40 lat, $SD = 11$). Grupa kontrolna obejmowała dawców krwi, personel szpitalny, studentów medycyny. Osoby z grupy kontrolnej nie były badane psychiatrycznie.

Projekt uzyskał akceptację terenowej komisji etycznej. Osoby uczestniczące w badaniu wyraziły pisemną zgodę na swój w nim udział.

Genotypowanie. Izolację DNA z krwi obwodowej przeprowadzono metodą wysalania wg Millera i wsp. (54). Badany polimorfizm VNTR genu *DAT* analizowano metodą PCR-VNTR, przy użyciu starterów opisanych przez Vandenberg i wsp. (55). Uzyskane produkty PCR różniły się wielkością w zależności od liczby powtórzeń VNTR, charakterystycznej dla każdego z alleli. W badanej grupie stwierdzono obecność dwóch różnych alleli o wielkości: 440 par zasad (9 powtórzeń) i 480 par zasad (10 powtórzeń).

Metody statystyczne. Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego SPSS-12. Do analizy częstości genotypów wykorzystano test χ^2 (Pearsona), a do analizy częstości alleli – test Fishera. Porównywano częstość alleli i genotypów między grupą CHAD ze współwystępującym uzależnieniem od alkoholu vs grupa kontrolna oraz między grupą CHAD ze współwystępującym nadużywaniem alkoholu vs grupa CHAD bez współwystępującego uzależnienia od alkoholu. Przeprowadzono analizy statystyczne z uwzględnieniem podziału na CHAD I i CHAD II oraz na płeć.

WYNIKI

Porównując częstość alleli i genotypów pomiędzy grupą chorych z diagnozą CHAD a grupą kontrolną nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (genotypy $p = -0,149$; allele $p = 0,906$). Podobnie, porównując częstość alleli i genotypów pomiędzy grupą pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i współwystępującym

Tabela 1.

Porównanie częstości genotypów i alleli polimorfizmu VNTR promotora genu *DAT* w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) i nadużywaniem alkoholu (ALK) vs grupa kontrolna

Genotype distribution and allele frequencies of *DAT* gene VNTR polymorphism for bipolar disorder patients with alcohol abuse vs. control group

Gen <i>Gene</i>		CHAD+ALK <i>Bipolar disorder + alcohol abuse</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	P
<i>DAT</i>	Genotypy <i>Genotype</i> (9/9, 9/10/10/10)	4 (6,3%), 19 (29,7%), 41 (64,1%)	8 (2,3%), 129 (36,9%), 213 (60,9%)	0,149
	Allele (9, 10)	27 (21,1%), 101 (78,9%)	145 (20,7%), 555 (79,3%)	0,906

nadużywaniem alkoholu a grupą kontrolną nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (allele $p = 0,906$; genotypy $p = 0,149$) (Tabela 1).

Analizowano częstość alleli i genotypów w grupie pacjentów z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej i współwystępującym nadużywaniem alkoholu, w porównaniu z pacjentami z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej bez problemów alkoholowych. W tym przypadku również nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (genotypy $p = 0,359$; allele $p = 0,482$).

Przeprowadzono też analizy statystyczne w grupie mężczyzn, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w rozkładzie alleli i genotypów w grupie mężczyzn z diagnozą CHAD i ALK, w porównaniu z grupą kontrolną (allele $p = 0,289$; genotypy $p = 0,246$). (Tabela 2)

W analizach statystycznych uwzględniono podział na typ I i typ II choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD I $n = 35$; CHAD II $n = 5$) ze współwystępującym nadużywaniem alkoholu. Obserwowano trend dotyczący częstszego występowania genotypu A10/A10 w CHAD I ze współwystępującym uzależnieniem, w porównaniu do grupy kontrolnej ($p = 0,085$). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w rozkładzie alleli ($p = 0,354$). W grupie kontrolnej stwierdzono odstępstwo od prawa Hardy-Weinberga ($p = 0,02$).

Tabela 2.

Porównanie częstości genotypów i alleli polimorfizmu VNTR promotora genu *DAT* w grupie mężczyzn z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) i nadużywaniem alkoholu (ALK) vs grupa kontrolna

Genotype distribution and allele frequencies of *DAT* gene VNTR polymorphism for bipolar disorder males with alcohol abuse vs. control group

Gen <i>Gene</i>		CHAD+ALK <i>Bipolar disorder + alcohol abuse</i>	Grupa kontrolna <i>Control group</i>	P
<i>DAT</i>	Genotypy <i>Genotype</i> (9/9, 9/10/10/10)	3 (9,4%), 9 (28,1%), 20 (62,5%)	4 (2,9%), 41 (29,5%), 94 (67,6%)	0,246
	Allele (9, 10)	15 (23,4%), 49 (76,6%)	49 (17,6%), 229 (82,4%)	0,289

OMÓWIENIE

Wyniki naszych badań sugerują, że polimorfizm VNTR genu *DAT* może być związany z predyspozycją do zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową typu I ze współwystępującym nadużywaniem alkoholu. W porównaniu do grupy kontrolnej obserwowano trend ($p = 0,085$) dotyczący częstszego występowania genotypu A10/A10 w CHAD I ze współwystępującym ALK. Nie stwierdzono asocjacji przy analizie CHAD vs grupa kontrolna, CHAD+ALK vs grupa kontrolna oraz CHAD+ALK vs CHAD bez ALK.

Transporter dopaminy (*DAT*) należy do neuronalnych, błonowych transporterów, znajduje się w neuronach dopaminergicznych i bierze udział w wychwycie zwrotnym dopaminy z przestrzeni synaptycznej (56). Polimorfizm VNTR ma prawdopodobnie wpływ na ekspresję genu *DAT*. Miller i Mardas (57) wykazali większą ekspresję allelu A9, w innych badaniach nie potwierdzono tej zależności (58).

W nawiązaniu do dopaminergicznej koncepcji CHAD i ALK, zakłada się, że polimorfizm genu *DAT* może mieć znaczenie w genetycznej predyspozycji do CHAD i uzależnienia od alkoholu. Dodatkowym argumentem wskazującym, że *DAT* może być związany z predyspozycją do CHAD są wyniki badań analizy sprzężeń – *locus* genu *DAT* znajduje się na chromosomie 5 w pobliżu *locus* wskazanym w analizie sprzężeń w CHAD (59, 60).

Wyniki badań asocjacyjnych pomiędzy polimorfizmem VNTR genu *DAT* a CHAD są niejednoznaczne, opisano asocjację allelu o 10 powtórzeniach z CHAD (61), w innych pracach nie potwierdzono jednak tej asocjacji (62, 63, 64). Greenwood i wsp. (65) analizowali 63 SNPs (*single nucleotide polymorphism* – polimorfizm pojedynczego nukleotydu) w obrębie genu *DAT*, stwierdzili asocjację różnych haplotypów *DAT* z CHAD, jednocześnie wskazując, że różne warianty genu mogą być związane z predyspozycją do CHAD (65).

W badaniach asocjacyjnych polimorfizmu VNTR genu *DAT* opisano związek z uzależnieniem od alkoholu (UA) – allel A9 występował częściej u chorych w porównaniu do osób z grupy kontrolnej (66). Natomiast w populacji japońskiej allel A10 występował częściej w grupie UA niż w grupie kontrolnej (67).

Według naszej wiedzy, dotychczas tylko w dwóch pracach analizowano związek polimorfizmu genów kodujących z predyspozycją do podtypu CHAD ze współwystępującymi problemami alkoholowymi. Gorwood i wsp. (68) oceniali asocjację polimorfizmu TaqI genu kodującego receptor dopaminowy D2 z CHAD i współwystępującym uzależnieniem od alkoholu. Nie stwierdzili jednak zależności istotnych statystycznie. W naszych badaniach również nie obserwowaliśmy związku polimorfizmu genów kodujących receptory dopaminowe *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* z CHAD ze współwystępującym ALK (69).

Wyniki naszych badań, dotyczących związku genotypu A10/A10 z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I i nadużywaniem alkoholu, należy interpretować ostrożnie, tym bardziej, że w grupie kontrolnej stwierdzono odchylenie od prawa Hardy-Weinberga ($p = 0,02$). Niezgodność z prawem Hardy-Weinberga

może być związana z błędem w genotypowaniu bądź z efektem stratyfikacji badanej populacji (70).

Zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu dotyczyły tylko 13,2% pacjentów z diagnozą CHAD, co może być wynikiem dominacji kobiet w naszej grupie pacjentów.

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, wyniki naszych badań mogą sugerować udział polimorfizmu genu *DAT* w predyspozycji do zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową typu I z wtórnie występującym problemem nadużywania alkoholu. Opisany trend, dotyczący asocjacji polimorfizmu *DAT* powinien być jednak potwierdzony na większej grupie.

PIŚMIENNICTWO

1. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall, Munro A, Slanley C, Teehan A, Alda A (2003) Phenotypic spectra of bipolar disorders in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disorder*, 5, 110–114.
2. Alda A, Bander A (2004) The phenotypic spectra of bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 94–98.
3. Regier D, Farmer A, Rae E, Locke S, Keith B, Judd J, Goodwin F (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA). *JAMA*, 264, 2511–2518.
4. Schuckit M (1986) Genetic and clinical implications of alcoholism and affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 143, 140–147.
5. Todd RD, Geller B, Neuman R, Fox L, Hickok J (1966) Increased prevalence of alcoholism in relatives of depressed and bipolar children. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 716–724.
6. Presig M, Fenton BT, Stevens DE, Merikangas KB (2001) Familial relationship between mood disorders and alcoholism. *Comprehensive Psychiatry*, 2, 87–95.
7. Maier W, Lichtermann D, Minges J, Delmo C, Heun R (1995) The relationship between bipolar disorder and alcoholism: a controlled family study. *Psychological Medicine*, 25, 787–796.
8. Ingraham L, Wender P (1992) Risk for affective disorder and alcohol and other drug abuse in the relatives of affectively ill adoptees. *Journal of Affective Disorder*, 22, 845–848.
9. Daw EW, Doan BQ, Elston RC (2005) Linkage mapping methods applied to the COGA data set: presentation Group 4 of Genetic Analysis Workshop 14. *Genetic Epidemiology*, 29 Suppl 1, 29–34.
10. Hill SY, Shen S, Zezza N, Hoffman E, Perlin M, Allan W (2004) A genome wide search for alcoholism susceptibility genes. *American Journal of Medical Genetic B Neuropsychiatric Genetics*, 128, 102–113.
11. McQueen MB, Devlin B, Faraone SV, Nimgaonkar V, Sklar P, Smoller J, Abu Jarma R, Albus M, Bacanu SA, Baron M, Barrett T, Berrettini W, Blacker D, Byrely W, Cichon S, Coryell W, Craddock N, Daly M, Depaulo J, Edenberg HJ, Froud T, Gill M, Giliam T, Hamshere M, Jones I, Juo E, Kelsoe JR, Lambert D, Lange C, Lerer B, Liu J, Maier W, MacKinnon JD, McInnis MG, MacMahon FJ, Murphy DL, Nothen M, Nurnberger J, Pato C, Potash J, Propping P, Pulver AE, Rice J, Rietschel M, Scheftner M, Schumacher J, Seguardi R, Xie W, Zandi P, Laird NM (2005) Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosome 6q and 8q. *American Journal of Human Genetics*, 77, 582–595.
12. Nurnberger JI, Foroud T, Flury L, Su J, Meyer E, Hu K, Crowe R, Edenberg H, Goate A, Bierut L, Reich T, Schuckit M, Reich W (2001) Evidence for a locus on chromosome 1 that influences vulnerability to alcoholism and affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 718–724.

13. Segurado R, Detera-Wadleigh SD, Levinson DF, Lewis C, Gill M, Nurnberger J, Craddock N, DePaulo J, Baron M, Gershon ES, Ekholm J, Cichon S, Turecki G, Claes S, Kelsoe J, Schofield P, Badenhop P, Morisette J, Coon H, Blackwood D, McInnes L, Foroud T, Edenberg HJ, Reich T, Rice J, Goate A, McInnis M, McMahon F, Badner JA, Goldin R, Bennett P, Willour V, Zandi P, Liu J, Giliam C, Joo SH, Berrettini W, Yoshikawa T, Peltonen L, Lonquist J, Nothen M, Schumacher J, Windemuth G, Rietschel M, Propping P, Maier W, Alda M, Grof P, Rouleau G, Del-Favero J, Mendlewicz J, Barden N, Shink E, Byerly W, Muir W, Macgregor S, Gurling H, Kalsi G, McQuilin A, Escemilla M, Reus M, Leon P, Freimer N, Ewald H, Kruse T, Boulin J, Akarsu N (2003) Genome scan meta analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 73, 49–62.
14. Kostowski W (2006) Podstawowe mechanizmy i teorie uzależnień. *Alkoholizm i Narkomania*, 19, 139–169.
15. Vetulani J (2001) Uzależnienia lekowe: mechanizmy neurobiologiczne i podstawy farmakoterapii. *Alkoholizm i Narkomania*, 1, 14–25.
16. Blum K, Cull JB, Braverman ER, Comings DE (1996) Reward deficiency syndrome. *American Scientist*, 6, 132–145.
17. Wise RA, Rompre PP (1989) Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191B225.
18. Di Chiara G, Imperato A (1988) Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences in USA*, 85, 5274–5278.
19. Koob GF, Moal M (1997) Drug abuse; hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 9–32.
20. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE (1993) Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 47–52.
21. Willner P (1983) Dopamine and depression; A review of recent evidence. *Brain Research Review*, 6, 211–246.
22. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK (2006) Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, 60, 93–105.
23. Murphy D, Brodie H, Goodwin F, Bunney W (1971) Regular induction of hypomania by L-DOPA in "bipolar" manic-depressive patients. *Nature*, 229, 135–136.
24. Goodwin FK, Murphy DL, Brodie H, Bunney W (1970) L-DOPA, catecholamines, and behavior: a clinical and biochemical study in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 2, 341–366.
25. Anand A, Darnell A, Miller HL, Berman RM, Capiello A, Oren DA (1999) Effect of catecholamine depletion on lithium-induced long term remission of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 45, 972–978.
26. Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski J, Słopeń A, Czernski P, Leszczyńska A, Kapelski P, Kaczmarkiewicz Fass M, Hauser J (2006) Dopamine receptor D1 gene-48A/G is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in Polish population. *Neuropsychobiology*, 53, 46–50.
27. Limosin F, Loze J, Rouillon F, Ades J, Gorwood P (2003) Association between dopamine receptor D1 gene del polymorphism and sensation seeking in alcohol-dependent men. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 8, 1226–1228.
28. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jabłoński M, Rommelspacher H, Samochowiec A, Sznabowicz M, Horodnicki J, Sagan L, Pełka-Lisiecka J (2006) Family-based association study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neuroscience Letter*, 410, 1–5.
29. Badner JA, Gershon ES (2002): Meta-analysis of whole genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 405–411.
30. Li T, Liu X, Sham OC (1999) Association between dopamine receptor genes and affective disorder. *Psychiatry Research*, 3, 181–193.
31. Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Czernski P, Zakrzewska M, Kosmowska M, Rybakowski J (2005) Lack of association between polymorphisms of

- dopamine receptors, type D2, and bipolar affective illness in Polish population. *Medical Science Monitor*, 11, CR289–CR295.
32. Parsian A, Chakraverty S, Todd RD (1995) Possible association between dopamine D3 receptor gene and bipolar affective disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 3, 324–327.
 33. Bocchetta A, Piccardi M, Palmas M, Chillotti C, Oi A, Del Zompo M (1999) Family based association study between bipolar disorder and DRD2, DRD4, DAT, and SERT in Sardinia. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 522–526.
 34. Sander T, Ladehoff M, Samochowiec J, Finckh U, Rommelspacher H, Schmidt L (1999) Lack of allelic association between polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and alcohol dependence in the German population. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 23, 578–581.
 35. Lopez L, Croes EA, Sayed-Tabatabei F, Claes S, Van Broeckhoven C, Van Duijn V (2005) The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair – repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 9, 999–1003.
 36. Lusher JM, Chandler C, Ball D (2001) Dopamine D4 receptor gene is associated with Novelty Seeking and substance abuse: the saga continues. *Molecular Psychiatry*, 5, 497–499.
 37. Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B (2002) Dopamine 4 receptor gene polymorphism and extraversion: results from the Munich gene bank project for alcoholism. *Journal of Psychiatric Research*, 6, 429–435.
 38. Bau CH, Almeida S, Costa FT (2001) DRD4 and DAT1 as modifying genes in alcoholism: interaction with novelty seeking on level of alcohol consumption. *Molecular Psychiatry*, 6, 7–9.
 39. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I (1993) A 40 nucleotide repeat polymorphism in human dopamine transporter gene. *Human Genetics*, 3, 405–406.
 40. Waldman I, Robinson B, Feigon S (1997) Linkage disequilibrium between the dopamine transporter gene (DAT) and bipolar disorder: extending the transmission disequilibrium test (TDT) to examine genetic heterogeneity. *Genetic Epidemiology*, 14, 699–704.
 41. Gamma F, Faraone SV, Glatt SJ, Yeh YC, Tsuang MT (2005) Meta-analysis shows schizophrenia is not associated with the 40-base-pair repeat polymorphism of the dopamine transporter gene. *Schizophrenia Research*, 73, 55–58.
 42. Kirov G, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen M (1998) Family-based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. *Molecular Psychiatry*, 3, 342–345.
 43. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, Jabłoński M, Rommelspacher H, Samochowiec A, Sznabowicz M, Horodnicki J, Sagan L, Pełka-Lisiecka J (2006) Family-based association study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neuroscience Letter*, 410, 1–5.
 44. Limosin F, Loze J, Boni C, Fedeli LP, Hamon M, Rouillon F, Ades J, Gorwood P (2004) The A9 allele of the dopamine transporter gene increase the risk of visual hallucinations during alcohol withdrawal in alcohol-dependent women. *Neuroscience Letter*, 392, 91–94.
 45. Schmidt L, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T (1998) Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. *American Journal of Medical Genetics*, 155, 474–478.
 46. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt L (1997) Allelic association of the dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biological Psychiatry*, 41, 299–304.
 47. Franke P, Schwab SG, Knapp M, Gansicke M, Delmo C, Zill P, Trixler M, Lichtermann D, Hallmayer J, Wildenauer DB, Maier W (1999) DAT1 gene polymorphism: a family-based association study. *Biological Psychiatry*, 45, 625–629.
 48. Parsian A, Zhang Z (1997) Human dopamine transporter gene polymorphism (VNTR) and alcoholism. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 480–482.
 49. Presico AM, Macciardi F (1997) Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphism and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 53–57

50. Czerski P, Hauser J, Kapelski P, Słopeń A, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Wilczyński M, Marzec A, Rybakowski J (2004) Badanie asocjacyjne polimorfizmu 3'UTR VNTR genu transportera dopaminy u pacjentów o wczesnym i późnym wieku zachorowania na schizofrenię. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 13, supl. 3, 3–15.
51. Hauser J, Kapelski P, Czerski PM, Godlewski S, Dmitrzak-Węglarz M, Twardowska K, Rybakowski JK (2002) Brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem VNTR genu *DAT* a schizofrenią. *Psychiatria Polska*, 36, 403–412.
52. Shinohara M, Mizushima H, Hirano M, Shioe K, Nakazawa M, Hiejima Y, Ono Y, Kanaba T (2004) Eating disorders with binge-eating behaviour are associated with the s allele of the 3'UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *Journal of Psychiatric Neurosciences*, 29, 134–137.
53. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams J (1996) *User's guide for Structured Clinical Interview for DSM-V Axis I Disorders Research Version (SCID I, Version 2.0)*. Washington DC: American Psychiatric Press.
54. Miller S, Dykes D, Polesky H (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Research*, 16, 1215.
55. Vandenberg D, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR (1992) Human dopamine transporter gene maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14, 1104–1106.
56. Chen N, Reith M (2000) Structure and function of the dopamine transporter. *European Journal of Pharmacology*, 405, 329–339.
57. Miller GM, Madras BK (2002) Polymorphism in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affects gene expression. *Molecular Psychiatry*, 7, 44–55.
58. Heinz Z, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila A, Weinberger DR (2000) Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22, 133–139.
59. Kelsoe JR, Sadvnick AD, Kristbjarnarson H (1996) Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *American Journal of Medical Genetics*, 67, 533–540.
60. Homer JP, Foldman PL, Spence MA (1997) Bipolar disorder: dominant or recessive on chromosome 5? *Genetic Epidemiology*, 14, 647–651.
61. Waldman I, Robinson B, Feigon S (1997) Linkage disequilibrium between the dopamine transporter gene (*DAT*) and bipolar disorder: extending the transmission disequilibrium test (TDT) to examine genetic heterogeneity. *Genetic Epidemiology*, 6, 699–704.
62. Georgieva L, Dimitrova A, Nikolov I, Koleva S, Tsetkova R, Owen M, Kirov G (2002) Dopamine transporter gene (*DAT1*) VNTR polymorphism in major psychiatric disorders: family based association study in the Bulgarian Population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 5, 396–399.
63. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsuhita S, Ono Y, Chyba H, Shintani F, Nakamura M, Yagi G, Asai M (1996) Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphisms and mood disorders. *Journal of Affective Disorder*, 40, 7–13.
64. Frisch A, Postilnick D, Rockah R, Michaelovsky P, Postilnick S, Birman E, Laor N, Rauchverger B, Kreinin A, Pourovsky M, Schneidman M, Modai I, Weizman R (1999) Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Molecular Psychiatry*, 4, 389–392.
65. Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, Kelsoe JR (2006) Identification of additional variants within the human dopamine gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples. *Molecular Psychiatry*, 11, 125–133.
66. Kohnke MD, Batra A, Kolb W, Kohnke AM, Lutz U, Schick S, Gaertner T (2005) Association of the dopamine transporter gene with alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 40, 339–344.
67. Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T, Komiyama T, Mitsushio H, Sano A, Tanabe H (1999) Identification of novel polymorphism of the human dopamine transporter (*DAT1*) gene and the significant association with alcoholism. *Molecular Psychiatry*, 4, 552–557.

68. Gorwood P, Bellivier F, Ades J, Leboyer M (2000) The DRD2 gene and risk for alcohol dependence in bipolar patients. *European Psychiatry*, 15, 103–108.
69. Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Słopeń A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski P, Hauser J (2007) Study of dopamine receptors genes polymorphism in bipolar patients with comorbid alcohol abuse. *Alcohol & Alcoholism*, 42, 70–74.
70. Craddock N, Forty L (2006) Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics*, 14, 660–668.

Adres do korespondencji
Joanna Hauser
Pracownia Genetyki UM
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (061) 849 1311, fax (061) 848 0392
e-mail: jhauser@amp.edu.pl

otrzymano 8.03.07
przyjęto do druku 17.04.07