

# Genetyczne uwarunkowania uzależnienia od tytoniu

## Genetic factors influencing tobacco dependence

ALICJA SIEMIŃSKA

Klinika Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk

Palenie tytoniu jest najczęściej spotykanym nałogiem. Ze względu na swoje szerokie rozpowszechnienie oraz wyjątkową szkodliwość dla zdrowia jest główną przyczyną chorób i zgonów. Wykazano, że czynniki genetyczne wpływają w około 50% przypadków na rozpoczęcie palenia, a w 70% na utrwalanie się nałogu. Ostatnie badania potwierdzają hipotezę, że do uzależnienia od tytoniu predysponują genetycznie uwarunkowane zaburzenia neuroprzekątnictwa dopaminergicznego i serotonergicznego. Ilość wypalanego tytoniu może być także zależna od genetycznie uwarunkowanej szybkości utleniania nikotyny do kotyniny.

Wyniki tych badań wskazują, że określenie polimorfizmu genów istotnych dla metabolizmu nikotyny i jej działania w ośrodkowym układzie nagrody może dostarczyć nowych możliwości pomocy palaczom tytoniu w porzucaniu nałogu, a także zapobieganiu nawrotom. Dzięki poznaniu ich cech genetycznych, możliwe będzie bowiem wybranie optymalnego rodzaju leczenia uzależnienia od tytoniu.

*Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 69-73*

**Słowa kluczowe:** uzależnienie od tytoniu, polimorfizm genetyczny, szlak dopaminergiczny, metabolizm nikotyny, DRD2, SLC6A3, SLC6A4, MAO, DBH, CYP2A6, CYP2D6

Tobacco smoking is the most common addiction to psychoactive substances and an extremely harmful habit grossly contributing to general morbidity and mortality. Several studies demonstrate that genetic factors account for approximately 50% of the variation in smoking initiation and 70% of the variation in smoking maintenance. Recently, several studies have proved the hypothesis that smoking habits may be associated with reduced dopamine and serotonin (5-HT) neurotransmission determined by genetic polymorphism, that affects normal functioning of dopaminergic reward system and release of 5-HT in the brain. In addition, tobacco use is likely to be influenced by the rate at which smokers metabolize nicotine.

The role of the genetic factors in tobacco use and tobacco addiction requires to be better determined. A deeper understanding of the molecular mechanisms that underlie tobacco addiction will lead to the identification of different smoker types. Thus, pharmacological treatment for tobacco dependence will be better tailored to the particular individuals.

*Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(2), 69-73*

**Key words:** tobacco, smoking, dependence, dopamine reward pathway, polymorphism, gene, nicotine metabolism, DRD2, SLC6A3, SLC6A4, MAO, DBH, CYP2A6, CYP2D6

Tytoń jest najczęściej używaną substancją uzależniającą – pali go obecnie ponad miliard mieszkańców kuli ziemskiej. W Polsce, pomimo stopniowego obniżania się od początku lat 90. rocznego spożycia papierosów, ekspozycja na dym tytoniowy należy do najwyższych na świecie. W naszym kraju tytoń pali 41% mężczyzn oraz 28% kobiet, co oznacza łącznie około 9-10 mln dorosłych Polaków [1]. Z drugiej strony, odsetki nigdy nie palących (41% mężczyzn i 61% kobiet) i byłych regularnych palaczy tytoniu (19% mężczyzn i 11% kobiet) wskazują, że około 14 milionów Polaków nigdy nie zaczyna palić, a około 4,5 milionom udało się zerwać z nałogiem [1].

### Psychofarmakologia uzależnienia od tytoniu

Odpowiedź na pytanie, co sprawia, że jedni ludzie mają większą skłonność do rozpoczynania regularnego palenia tytoniu i uzależnienia się od tej substancji niż inni, wciąż

pozostaje nieznana. Lepiej poznane zostały natomiast neuropsychologiczne mechanizmy uzależnień.

Zasadniczym, psychofarmakologicznym aspektem palenia tytoniu jest tzw. „pozytywne wzmocnienie”, tj. odczuwanie przyjemności – „nagrody” po dostarczeniu do organizmu dawki nikotyny. Jest ono wywołane uwolnieniem dopaminy przez pobudzone nikotyną neurony dopaminergiczne, znajdujące się w *ventral tegmentum* (część brzuszna nakrywki mostu) i aktywację dopaminergicznego układu w rejonie *nucleus accumbens* (prze-groda). Ten sam szlak neurohormonalny dotyczy także innych uzależnień i jest odpowiedzialny za wystąpienie efektu euforii po podaniu każdej uzależniającej substancji, w tym nikotyny [2]. Objawy zespołu odstawienia tytoniu (depresyjny nastrój, trudności z zasypianiem, budzenie w nocy, kłopoty z koncentracją i frustracja) są wywołane natomiast wzmożoną aktywnością (nasiloną syntezą

i uwalnianie noradrenaliny do szczeliny synaptycznej) neuronów noradrenergicznych w *locus ceruleus*, czyli miejscu sinawym w odpowiedzi na gwałtowne obniżenie się stężenia nikotyny we krwi. Neurony uwalnijące serotoninę (5-HT) zachowują się antagonistycznie w stosunku do tej odpowiedzi, a leki hamujące wychwyty zwrotny serotoniny łagodzą objawy abstynencyjne [3].

Stopień uzależnienia od nikotyny oraz okres palenia tytoniu, po którym do niego dochodzi, różni się u poszczególnych osób. Wielu palaczy pali niewielką liczbę papierosów (regularnie bądź nieregularnie) przez wiele lat, nie uzależniając się przy tym biologicznie od tytoniu. Palenie papierosów w przypadku tej grupy ma często znamiona jedynie uzależnienia behawioralnego. Znaczna część spośród tych osób jest w stanie skutecznie porzucić nałóg samodzielnie, pozostali mogą potrzebować wsparcia behawioralnego, aby osiągnąć sukces. Inna grupa osób palących tytoń to osoby, które często po krótkim okresie pierwszych prób palenia stają się regularnymi palaczami, a przy tym w szybkim tempie dochodzi u nich do powstania uzależnienia od nikotyny o farmakogenym charakterze. Osoby te zazwyczaj nie są w stanie samodzielnie uporać się ze swoim nałogiem, głównie z powodu występowania objawów zespołu abstynencyjnego po zaprzestaniu palenia. Wymagają one, poza wsparciem behawioralnym, przede wszystkim leczenia farmakologicznego. Leki antydepresyjne oraz nikotynowa terapia zastępcza uznane na podstawie kontrolowanych badań naukowych za najbardziej skuteczne, umożliwiają porzucenie nałogu tylko co piątemu palaczowi [4].

### Genetyczne uwarunkowanie uzależnienia od tytoniu

Kluczem do wyjaśnienia paradoksu trwałego uzależnienia się tylko niektórych osób po spożyciu substancji uzależniających, może być lepsze poznanie molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za odczuwanie stanu nagrodzenia oraz odczuwanie „głodu” podczas odstawiania substancji uzależniającej.

Wykazano, że czynniki genetyczne wpływają w około 50% przypadków na rozpoczynanie palenia, a w 70% na utrwalanie się nałogu [5-7]. Ostatnie badania potwierdzają hipotezę, że do uzależnienia od tytoniu predysponują genetycznie uwarunkowane zaburzenia neuroprzebiegu dopaminergicznego i serotonergicznego [8,9]. Z drugiej zaś strony, ilość wypalanego tytoniu może być także zależna od genetycznie uwarunkowanej szybkości metabolizowania nikotyny [10-15].

### Polimorfizm genów związanych z metabolizmem nikotyny

Główna rola w metabolizmie nikotyny przypada aminooksygenazie CYP2A6 cytochromu P450 oraz, w znacznie mniejszym stopniu, CYP2D6, utleniającym nikotynę do kotyniny [16,17]. Stwierdzono, że polimorfizm genów

kodujących te enzymy, głównie CYP2A6, pozwala na wyodrębnienie dwóch grup palaczy: szybko metabolizujących nikotynę oraz wolno metabolizujących [12,15].

Gen CYP2A6 znajduje się na chromosomie 19, gdzie jest ulokowany w skupisku genów o długości 350 par zasad, zawierającym także geny CYP2A7 i CYP2A13 oraz geny rodziny CYP2B i CYP2F [18]. Znane są obecnie trzy rodzaje polimorfizmów genu CYP2A6: CYP2A6\*2 T/A – tranzycja w egzonie 3, CYP2A6\*3 – konwersja genów w egzonie 3, 6 i 8 pomiędzy CYP2A6 a CYP2A7, oraz CYP2A6del – delecja całego genu [10,12,19]. Badania dowodzą, że aktywność enzymatyczna CYP2A6 jest upośledzona w przypadku allelu CYP2A6\*2 oraz CYP2A6del, co prowadzi do zmniejszenia szybkości metabolizmu nikotyny, oraz że fakt ten wpływa z kolei na osobnicze różnice w charakterystyce palaczy tytoniu, dotyczące na przykład liczby wypalanych dziennie papierosów [10-15]. Osoby posiadające wariantowy allel cechuje upośledzona przemiana nikotyny w kotyninę, co powoduje, że okres półtrwania nikotyny jest u nich dłuższy. Nie odczuwając objawów abstynencyjnych, powstałych w wyniku drastycznego obniżenia się stężenia nikotyny we krwi w warunkach prawidłowej szybkości metabolizmu tej substancji, rzadziej sięgają po kolejnego papierosa, wypalając w ten sposób mniejszą liczbę papierosów w ciągu doby niż osoby z prawidłową czynnością enzymatyczną CYP2A6.

Wyniki dotychczasowych badań nad związkiem polimorfizmu genu CYP2A6 a uzależnieniem od tytoniu nie są jednoznaczne [13,14,20,21]. Jedną z przyczyn trudności w ustaleniu tego związku jest niska częstość występowania alleli wariantowych, na przykład u przedstawicieli rasy kaukaskiej – poniżej 3% [22]. Częstość występowania wariantowych alleli CYP2A6 u Japończyków sięga natomiast około 20% [23,24]. Z drugiej jednak strony wykazano, że leki będące inhibitorami enzymu CYP2A6 redukują liczbę wypalanych papierosów przez palaczy w ciągu dnia [25]. Przemawia to dodatkowo na korzyść hipotezy, że genetycznie uwarunkowane uszkodzenie metabolizmu nikotyny może wywierać ten sam efekt i uzasadnia podejmowanie kolejnych badań w tym kierunku.

Rola CYP2D6 w metabolizmie nikotyny jest znacznie mniejsza niż rola CYP2A6. Przyczyną szybciej przebiegającego procesu utleniania nikotyny przez CYP2A6 są najpewniej niewielkie różnice w sekwencji aminokwasów w miejscach rozpoznawania substratu obu enzymów [26]. Znaczne podobieństwo w budowie CYP2A6 oraz CYP2D6 pozwala przypuszczać, że palacze tytoniu posiadający nieaktywny allel CYP2A6 mogą metabolizować nikotynę do kotyniny przy użyciu CYP2D6 [26]. Z kolei osoby z upośledzoną aktywnością metaboliczną obu enzymów prawdopodobnie utleniają nikotynę wolno. Jeśli dalsze badania potwierdzą tę hipotezę, w ustalaniu fenotypu metabolizmu nikotyny bardziej przydatne będzie w przyszłości określanie genotypu obu tych enzymów, niż każdego enzymu z osobna [26].

**Polimorfizm genów związanych z dopaminowym i serotoninowym neuroprzekaznictwem w ośrodkowym układzie nerwowym (*oun*)**

Inny kierunek najnowszych badań dotyczy zróżnicowania polimorficznego genów wpływających na czynność dopaminergicznego układu nagrody w odniesieniu do różnych aspektów palenia tytoniu: DRD2 – genu receptora D2 dopaminy [5, 27-29], SLC6A3 – genu transportera dopaminy [30,31], DBH – genu  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy, katalizującej przemianę dopaminy w noradrenalinę [9,32], COMT – genu katecholo-O-metylotransferazy metabolizującej katecholaminy uwolnione do szczeliny synaptycznej [32], oraz MAO – genu monoaminooksydazy, rozkładającej katecholaminy we wnętrzu neuronu [9,32,33].

Wzmacniające działanie nikotyny odbywa się na drodze pobudzenia dopaminowego układu nagrody po przyłączeniu się jej do receptora dopaminowego, co z kolei powoduje uwolnienie dopaminy. Istnieją dwie podstawowe rodziny receptorów dopaminy – D1 i D2, różniące się m. in. swoistością ligandu, rozmieszczeniem w *oun* oraz fizjologicznym działaniem [34]. Uważa się, że osoby z czynnościowym deficytem w zakresie działania tego układu mogą być bardziej skłonne do uzależnień, gdyż potrzebują częściej powtarzających się bodźców stymulujących, np. nikotyny [35]. Kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu układu nagrody odgrywa gen dla receptora D2 dopaminy, nazwany przez Noble'a genem nagradzania (*reward gene*) [35]. W 1989 roku Grandy i wsp. [36] określili lokalizację tego genu na chromosomie 11q. Od tego czasu poznano również warianty polimorficzne genu DRD2. Wykazano, że występowanie allelu A1 koreluje ze zmniejszoną liczbą miejsc wiązania dopaminy w mózgu [34,37,38]. Według Noble'a osoby posiadające niską gęstość receptorów dopaminowych D2 w prążkowie mają niewydolnie funkcjonujący system nagradzania i po ekspozycji na czynniki dopaminergiczne ich odczuwanie nagrody jest wzmożone. W ten sposób osoby te są bardziej skłonne do uzależnień, w tym także od nikotyny [35]. Badania wskazują, że polimorfizmy receptora dopaminy D2 mają także związek z otyłością [39], występowaniem chorób neuropsychiatrycznych [40], alkoholizmem [34]. Metabolizm dopaminy i czynność neuronów dopaminowych jest modyfikowana jednak przez inne neurony, m.in. serotoninowe, noradrenergiczne, GABA-ergiczne lub opioidowe. W związku z tym Comings i Blum [41] zakładają istnienie złożonego defektu wynikającego z istnienia wariantów polimorficznych genów dla tych neurotransmiterów, proponując nazwę dla tego zespołu – *Reward Deficiency Syndrom* (RDS). Osoby cierpiące na ten zespół mają mieć zwiększoną skłonność do uzależnień, z powodu nieprawidłowo funkcjonującego układu nagrody. Badania nad zależnością pomiędzy allelem TaqI A (A1 i A2) oraz allelem TaqI B (B1 i B2) DRD2

a paleniem tytoniu nie dały dotychczas jednoznacznych wyników [27,35,42-48].

W przekształcaniu dopaminy w noradrenalinę uczestniczy enzym  $\beta$ -hydroksylaza dopaminy. Niska aktywność tego enzymu prowadzi do zwiększenia stężenia dopaminy w mózgu. Wyniki badań nad wpływem polimorfizmu genu DBH a paleniem tytoniu również nie są jednoznaczne. Badania McKinney'a i wsp. [32] wskazywały początkowo, że osoby mające allel 1368DBH A palą większą liczbę papierosów niż osoby posiadające allel 1368 DBH G, jednak powtórzenie badań na większej populacji (ponad 1200 osób) wykazało, że związek ten jest znacznie słabszy niż początkowo przypuszczano [9].

Gen dla MAO-A znajduje się na chromosomie X, a wariantowe allele mogą występować w pozycji 1460 pary zasad. Badania Johnstone i wsp. [99] na dużym materiale nie potwierdziły związku polimorfizmu tego genu, jak też genu dla DBH, z paleniem (liczbą dziennie wypalanych papierosów, wiekiem rozpoczynania palenia). Natomiast japońskie badania nad polimorfizmem o charakterze zmiennej liczby tandemowych powtórzeń (*Variable Number of Tandem Repeats* – VNTR) w regionie promotora genu oraz pozycji A644G wykazały taką zależność [33].

Transporter dopaminy (DAT), białko względnie swoiste dla komórek dopaminergicznych, uczestniczy w wychwycie (*reuptake*) uwolnionej dopaminy do zakończeń presynaptycznych. Gen DAT1 (locus SCL6A3), zlokalizowany na chromosomie 5p15.3 [49], jest jednym z kolejnych genów istotnych dla przemiany dopaminy w ustroju. Opisano kilka polimorfizmów tego genu w regionie 3' typu VNTR – liczba powtórzeń waha się od trzech do jedenastu [49]. Badania Lerman i wsp. [5] wykazały, że u palaczy znacznie rzadziej występował allel SLC6A3-9 (z 9 tandemowymi powtórzeniami) niż u osób niepalących. Ponadto, palacze z genotypem SLC6A3-9 częściej rozpoczęli palenie tytoniu po 16. roku życia, a także porzucali nałóg na dłużej niż palacze z innym genotypem. W kolejnych badaniach wyniki były jednak rozbieżne [6,30]. Inne badania dowodzą z kolei, że u osób nigdy nie palących częściej stwierdza się allele wariantowe [31]. Wyższe stężenie dopaminy w szczelinie synaptycznej odgrywa zatem prawdopodobnie rolę protekcyjną przed paleniem tytoniu.

Wykazano, że nikotyna zwiększa uwalnianie serotoniny w *oun* oraz że objawy abstynencyjne po odstawieniu papierosów mogą wynikać w znacznym stopniu ze zmniejszonej neurotransmisji serotoninowej [50]. Odbywa się ona przy udziale transportera serotoniny (5-HTT) kodowanego przez pojedynczy gen SLC6A4, znajdujący się na chromosomie 17q12 [51]. Polimorfizm tego genu w regionie regulatorowym wpływa na jego aktywność transkrypcyjną [8,52]. Wyróżnia się dwa polimorficzne allele: allel L (długi), powstały w wyniku insercji 44 par

zasad oraz allel krótki S, powstały w wyniku delecji tego fragmentu genu [52]. Obecność allelu S powoduje zmniejszoną aktywność transkrypcyjną w porównaniu z allelem L. Aktywność transportera serotoniny jest zatem mniejsza *in vivo* w przypadku genotypu SS niż genotypu S/L lub L/L. Obecnie przypuszcza się, że objawy abstynencyjne podczas odzwyczajania się od tytoniu mogą być wynikiem obniżonego neuroprzekaznictwa serotoninowego. Okazało się, że lekiem skutecznie zapobiegającym tym objawom jest lek antydepresyjny fluoksetyna, selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny, zapobiega uwalnianiu noradrenaliny w hipokampie [3]. Należy podkreślić, że obecnie nie ma wystarczających dowodów na skuteczność fluoksetyny w leczeniu zespołu uzależnienia od tytoniu i w codziennej praktyce lek ten nie jest rekomendowany.

Podobnie jak w przypadku polimorfizmów genów CYP2A6, CYP2D6, DRD2, DBH, MAO i SLC6A3, badania nad zależnością pomiędzy występowaniem alleli wariantowych w genie transportera serotoniny SLC6A4 a paleniem tytoniu przyniosły różne wyniki [8,53]. Dalsze badania są zatem nadal podejmowane przez kolejne ośrodki, m.in. Uniwersytet w Oxfordzie (Dr Elaine Johnstone; informacja osobista).

Rola czynników genetycznych w powstawaniu uzależnienia od tytoniu nie została ostatecznie ustalona. Określenie polimorfizmu genów istotnych dla metabolizmu nikotyny i jej działania w ośrodkowym układzie nagrody przyniesie z pewnością nowe możliwości pomocy palaczom tytoniu w porzucaniu nałogu, a także zapobieganiu nawrotom. Dzięki poznaniu ich cech genetycznych, możliwe będzie bowiem wybranie optymalnego rodzaju leczenia uzależnienia od tytoniu. Na przykład u palaczy tytoniu posiadających allel DRD2 C32806T prawdopodobnie najskuteczniejsze będą leki poprawiające funkcje dopaminergiczne *oun*, zaś u osób z allelem CYP2A6del nikotynowa terapia zastępcza raczej nie przyniesie pożądanego efektu. Dokładne przewidywanie wskaźnika metabolizmu nikotyny na podstawie określenia genotypu enzymów metabolizujących nikotynę pozwoli jednak zastosować dawkę NTZ tak, aby nie wystąpiły objawy uboczne. Przykłady te pokazują, że poznanie czynników genetycznych wpływających na metabolizm nikotyny oraz jej działanie w ośrodkowym układzie nerwowym pozwoli w bardziej skuteczny sposób leczyć osoby uzależnione od tytoniu, a inne być może także uchronić od uzależnienia.

## Piśmiennictwo

- Ośrodek Badania Opinii Publicznej. Warszawa 2002.
- Koob G, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-58.
- Hennings E, Kiss J, Vizi E. Nicotine acetylcholine receptor antagonist effect of fluoxetine in rat hippocampal slices. *Brain Res* 1997; 759: 292-294.
- Lancaster T i wsp. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the cochrane library. *Br Med J* 2000; 321: 355-358.
- Lerman C i wsp. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999; 18: 14-20.
- Sabol S i wsp. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999; 18: 7-13.
- True W i wsp. Genetic and environmental contribution to smoking. *Addiction* 1997; 92: 1277-1287.
- Ishikawa H i wsp. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Canc Epidemiol Biomark Prevent* 1999; 8: 831-833.
- Johnstone E i wsp. Polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers: seeking confirmation of the association in a follow-up study. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 1-3.
- Chen G i wsp. Low frequency of *CYP2A6* gene polymorphism as revealed by a one-step polymerase chain reaction method. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 327-332.
- Iwahashi K, Waga C, Takimoto T. Whole deletion of *CYP2A6* gene (*CYP2A6AST;4C*) and smoking behavior. *Neuropsychobiology* 2004; 49: 102-104.
- Kitigawa K i wsp. The significance of the homozygous *CYP2A6* deletion on nicotine metabolism: a new genotyping method of *CYP2A6* using a single PCR-RFLP. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 262: 146-151.
- Minematsu N i wsp. Association of *CYP2A6* polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax* 2003; 58: 623-628.
- Pianezza M i wsp. Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* 1998; 393: 750.
- Yang M i wsp. Individual differences in urinary cotinine levels in Japanese smokers. *Canc Epidemiol Biomark Prevent* 2001; 10: 589-593.
- Caporaso N i wsp. Nicotine metabolism and *CYP2D6* phenotype in smokers. *Canc Epidemiol Biomark Prevent* 2001; 10: 261-263.
- Nakajima M i wsp. Role of human cytochrome P450A6 in C-oxidation of nicotine. *Drug Metab Dispos* 1996; 24: 1212-1217.
- Hoffman S, Fernandez-Salguero P, Gonzales F i wsp. Organisation and evolution of the cytochrome P450 CYP2A-2B-2F subfamily gene cluster on human chromosome 19. *J Molec Evolut* 1995; 41: 894-900.
- Fernandez-Salguero P i wsp. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human *CYP2A* genes and identification of variant *CYP2A6* alleles. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 651-660.
- London S i wsp. Genetic variation of *CYP2A6*, smoking, and risk of cancer. *Lancet* 1999; 353: 898-899.
- Oscarson M i wsp. Identification and characterization of novel polymorphisms in the *CYP2A* locus: implication for nicotine metabolism. *FEBS Lett* 1999; 460: 321-327.

22. Rautio A i wsp. Interindividual variability of coumarin 7-hydroxylation in healthy individuals. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 227-133.
23. Nunoya K i wsp. A new deleted allele in the human cytochrome P450 2A6 (*CYP2A6*) gene found in individuals showing poor metabolic capacity to coumarin and (+)-cis-3,5-dimethyl-2-(3-pyridyl) thiazolidin-4-one hydrochloride (SM-12502). *Pharmacogenetics* 1998; 8: 239-249.
24. Shimada T, Yamazaki H, Guengerich: Ethnic-related differences in coumarin 7-hydroxylation activity catalyzed by cytochrome P4502A6 in liver microsomes of Japanese and Caucasian populations. *Xenobiotica* 1996; 26: 395-403.
25. Sellers E i wsp. Inhibition of cytochrome P4502A6 increase nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 35-43.
26. Walton R i wsp. Genetic clues to the molecular basis of tobacco addiction and progress towards personalized therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 70-76.
27. Bierut L i wsp. Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (*DRD2*) with habitual smoking. *Am J Med Genet* 2000; 90: 299-302.
28. Caporaso N i wsp. The genetics of smoking: the dopamine receptor (*DRD2*) and transporter polymorphisms in smoking cessation study. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 168-173.
29. Johnstone E i wsp. Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 83-90.
30. Ling D i wsp. Association between polymorphism of the dopamine transporter gene and early smoking onset: an interaction risk on nicotine dependence. *J Hum Genet* 2004; 49: 35-39.
31. Vandenberg D i wsp. Smoking status and the human dopamine transporter variable number of tandem repeats (*VNTR*) polymorphism: failure to replicate and finding that never-smokers may be different. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 333-340.
32. McKinney E i wsp. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 483-491.
33. Ito H. i wsp. Monoamine oxidase polymorphisms and smoking behavior in Japanese: *Pharmacogenetics* 2003; 13: 73-79.
34. Noble E i wsp. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor binding – characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 648-654.
35. Noble E i wsp. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses* 1994; 42: 257-260.
36. Grandy D i wsp. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a *Taq* RFLP. *AM J Hum Genet* 1989; 45: 778-785.
37. Johnsson E i wsp. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 290-296.
38. Thompson J. D2 dopamine receptor gene (*DRD2*) *TaqI* polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the *A1* allele. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 479-484.
39. Noble E i wsp. D2 dopamine receptor gene and obesity. *Int J Eating Disord* 1994; 15: 205-217.
40. Comings D i wsp. The dopamine D2 receptor locus as modifying gene in neuropsychiatric disorders. *J Am Med Assoc* 1991; 266: 1793-1800.
41. Comings D, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-341.
42. Batra A i wsp. The dopamine D2 receptor (*DRD2*) gene – a genetic risk factor in heavy smoking? *Addict Biol* 2000; 5: 429-436.
43. Comings D i wsp. The dopamine D2 receptor (*DRD2*) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 73-79.
44. Hamajima N i wsp. Association between smoking habits and dopamine receptor D2 *TaqIA A2* allele in Japanese males: a confirmatory study. *J Epidemiol* 2002; 12: 297-304.
45. Singleton A i wsp. Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele *DRD2\*A1* and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 125-128.
46. Spitz M i wsp. Case-control study of the D2 dopamine receptor gene and smoking status in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 358-363.
47. Wu X i wsp. D2 dopamine receptor gene polymorphisms among African-Americans and Mexican-Americans: a lung cancer case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1021-1026.
48. Yoshida K i wsp. Association between the dopamine D2 receptor *A2/A2* genotype and smoking behavior in the Japanese. *Canc Epid Biomarkers Prevent* 2001; 10: 403-405.
49. Vandenberg D i wsp. Human dopamine transporter gene (*DAT1*) maps to chromosome 5p15.3 and displays a *VNTR*. *Genomics* 1992; 14: 1104-1106.
50. Mihailescu S i wsp. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998; 360: 31-36.
51. Lesch K i wsp. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1994; 95: 157-162.
52. Heils A i wsp. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem* 1996; 66: 2621-2624.
53. Lerman C i wsp. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Canc. Epidemiol Biomark Prev* 1998; 7: 253-255.