

INVESTIGAÇÃO DE GENES DE VULNERABILIDADE PARA ABUSO DE COCAÍNA

RESUMO

O abuso/dependência de cocaína é um dos principais problemas contemporâneos de saúde pública. Uma das estratégias mais promissoras de pesquisa neste setor é o reconhecimento de fatores genéticos envolvidos na produção de suscetibilidade ao desenvolvimento de abuso/dependência da droga. Estudos em modelos animais, assim como trabalhos ainda incipientes com populações humanas, mostram como os principais implicados bioquímicos na gênese do fenômeno os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico. O estudo em humanos de associação entre polimorfismos de receptores dopaminérgicos e dependência de cocaína mostram alguns achados positivos, ainda que em caráter preliminar.

Este estudo visa detectar genes de suscetibilidade para o transtorno, através do exame de genes do sistema dopaminérgico e serotoninérgico. Como mais recentes estudos vêm sugerindo, a expressão fenotípica destes genes parece ocorrer em interação com fatores do meio ambiente; pretendemos procurar algumas interações de fatores ambientais com os polimorfismos nos sistemas acima apresentados. Com este trabalho, objetivamos contribuir para a detecção de fatores de risco para o transtorno que permitam estratégias de intervenção precoce e aprimoramento de tratamentos.

I. INTRODUÇÃO

Um dos principais problemas de saúde pública no Brasil atual, fortemente relacionado à violência urbana, é o abuso e a dependência de cocaína/crack.. Buscar formas de contornar este grande problema social é uma das tarefas mais relevantes para a ciência. Uma das estratégias para a abordagem da situação é a detecção de populações vulneráveis ao desenvolvimento do transtorno, visando a impedir preventivamente o seu desenvolvimento. Os estudos em genética vêm se mostrando uma ferramenta adequada para a abordagem de populações vulneráveis, demonstrando, através de estudos epidemiológicos e moleculares, a existência de uma vulnerabilidade herdada para a dependência de cocaína. Apresentaremos abaixo os resultados destes estudos.

A) ESTUDOS EM GENÉTICA EPIDEMIOLÓGICA

Esta categoria de estudos se divide em três modalidades, os estudos em famílias, em gêmeos e de adoção; atuando em conjunto, a somatória destas três modalidades permitem ou não a afirmação da existência de influência genética em algum transtorno ou traço. Estudos especificamente direcionados ao exame de abuso/dependência de cocaína são ainda bastante escassos; geralmente os estudos realizados dirigem-se à dependência de álcool ou abuso/dependência de várias drogas.

A1) Estudos em famílias

Todos os estudos em famílias foram unânimes em encontrar uma maior prevalência de dependência de álcool, abuso e dependência de outras drogas (incluindo cocaína) e personalidade anti-social em parentes de primeiro grau de abusadores de cocaína (MILLER et al., 1989; KOSTEN et al., 1992; LUTHAR et al., 1992; PICKENS et al., 1995), chegando a elevar o risco do desenvolvimento de dependência de cocaína em relação à população normal em oito vezes (MERIKANGAS et al., 1998). Um dos estudos recentes com grande número de sujeitos entrevistados (n=1212) encontrou resultados semelhantes, indicando distintas vulnerabilidade para fatores genéricos e específicos transmitidos no interior das famílias (BIERUT et al., 1998).

A2) Estudos em gêmeos

De modo análogo ao examinado acima, os estudos em gêmeos também encontram sólida evidência para um componente genético para o transtorno, demonstrando evidências para uma herdabilidade geral e uma herdabilidade específica para cocaína (TSUANG et al., 1998; VAN DEN BREE et al., 1998), atuando em interação com fatores do meio ambiente para a produção do transtorno (VAN DEN BREE et al., 1998). O único estudo desenhado especificamente para abuso/dependência de cocaína encontrou uma importante taxa de herdabilidade (65%) numa população do sexo feminino (KENDLER & PRESCOTT, 1998).

A3) Estudos de adoção

Três estudos de adoção foram publicados até o presente momento para abuso de drogas, encontrando resultados similares aos estudos acima expostos, reconhecendo influência genética para dependência de cocaína, através de dois trajetos etiológicos distintos: antecedentes de abuso de álcool em pais biológicos por uma via e história de personalidade antisocial pela outra, sempre em interação com fatores ambientais (CADORET et al., 1986; 1995; 1996).

B) ESTUDOS EM GENÉTICA MOLECULAR

A partir das evidências encontradas nos estudos epidemiológicos para abuso/dependência de cocaína, surgiu a necessidade da procura a nível de genes para uma melhor compreensão desta herdabilidade. Os estudos em genética molecular seguem duas estratégias de estudo: em animais de laboratório e em humanos. Os estudos em animais procuram, através de método experimental, determinar linhagens mais propensas à dependência e os trajetos nela implicados. Em revisão sobre o tema publicada pelo autor (MESSAS, 1999), constata-se a solidez da hipótese da existência de genes de vulnerabilidade para o transtorno. As modalidades de estudos em genética molecular tem duas vertentes principais: os estudos de ligação e os estudos de associação. A primeira estratégia é utilizada quando não se conhece exatamente quais os genes possivelmente envolvidos no processo e a segunda atua através da investigação de genes candidatos, procurando associá-los com o transtorno.

Não se encontra nenhum estudo de ligação para este tema publicado até o momento. Para um exame dos estudos de associação, que realizaremos abaixo, exige-se o conhecimento prévio da fisiopatologia do transtorno, a fim de que se possa eleger genes a serem estudados.

Estudos concernentes às bases moleculares da dependência de cocaína, revisados por ARAÚJO et al. (1998), apontam os sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico como os principais implicados na produção da doença. Dentre os três, devido à sua relevante participação nos trajetos mesolímbico e mesocortical (fundamentais para a experiência de recompensa e, por extensão, desenvolvimento de dependência) o sistema dopaminérgico vem sendo o mais estudado. Mais recentemente, outros componentes do processo de adição vêm sendo estudados, como segundos-mensageiros e *immediate early genes*, implicados na plasticidade cerebral (CRABBE & PHILIPS, 1998).

Os estudos de associação para abuso/dependência de cocaína podem ser assim divididos:

a) Receptores dopaminérgicos

a1). Receptor D2 (DRD2)

Dois polimorfismos deste receptor foram associados a dependência de cocaína e outras drogas, DRD2 A1 e DRD2 B1 (SMITHS et al., 1992; NOBLE et al., 1993; COMINGS et al., 1994; NOBLE, 1994; COMPTON et al., 1996). Um estudo mais recente (BERMAN & NOBLE, 1997), de desenho mais complexo, encontrou forte interação entre o polimorfismo A1 e stress familiar entre filhos pré-adolescentes de alcoolistas, indicando que a ação de determinadas situações familiares podem interagir com

este polimorfismo para a gênese da dependência. Ainda que este estudo não tenha examinado especificamente a questão do uso de cocaína apresenta uma primeira evidência de como o ambiente pode agir sobre populações vulneráveis, inaugurando uma das estratégias mais férteis para o desenvolvimento deste campo da ciência. No mesmo sentido, um estudo (NOBLE et al., 1994) encontraram associação entre DRD2 A1 e prolongamento de tempo de latência de ondas P300 em filhos de dependentes de álcool, indicando um possível marcador eletrofisiológico influenciado pela presença do polimorfismo.

a2) Receptor D1

COMINGS et al.(1997) examinaram polimorfismos de DRD1 para diversos comportamentos aditivos, encontrando evidências para a implicação de homozigotos DRD1 11 ou 22 em abuso de drogas, atuando em adição com variantes do DRD2.

a3) Receptor D4

Mais recentemente começou-se a examinar o papel deste receptor (DRD4) em comportamento de busca de novidades, frequentemente associado ao abuso/dependência de drogas. EBSTEIN & BELMARKER (1997) revisaram os estudo na área encontrando controvérsia a respeito do papel de polimorfismos derivados do números de repetições de bases e abuso de drogas. Mais estudos são aguardados para conclusões mais definitivas.

b) Receptores adrenérgicos

Um estudo examinou o papel de variantes do gene do receptor adrenérgico alfa2A em diversos diagnósticos psiquiátricos (FENG et al., 1998), encontrando associação entre dois polimorfismos e dependência de cocaína.

c) Receptores opióides

Uma tendência à associação entre a variante Ala6Val do gene do receptor opióide mu (OPRM1) e dependência de cocaína foi encontrada por um estudo conduzido por KRANZLER et al. (1998), ainda bastante inconclusivo.

d) Outros

Três estudos examinaram o papel de outros genes na dependência de cocaína. O resultado mais significativo foi encontrado por COMINGS et al. (1997), que observaram uma presença significativamente maior de um poliformismo determinado pelo número de repetições de bases (maior que 5) em dependência de cocaína, no gene codificador do receptor canabinóide (CNR1). STROUS et al. (1997) acharam indicações para associação entre um polimorfismo funcional do gene da enzima catecol-O-metiltransferase e agressividade e dependência de drogas. Por fim KRANZLER et al. (1997) falharam em encontrar associação entre o gene de uma das formas de proteína G (Gs-alfa) e dependência de cocaína/opióide.

II. JUSTIFICATIVA

A consideração conjunta dos estudos epidemiológicos e moleculares permite afirmar a existência de uma vulnerabilidade herdada pelos genes para o desenvolvimento do abuso/ dependência de cocaína, sugerindo fortemente um modelo de interação ente genes e meio ambiente para o seu desenvolvimento. Estes dados sustentam com firmeza a pertinência científica da realização de estudos moleculares na área, sobretudo aqueles que permitam detectar fatores ambientais atuando em adição com o componente genético. A dimensão social que o transtorno vem atingindo, aliada à viabilização de ações médicas preventivas que a descoberta de genes de vulnerabilidade podem facultar, justificam a propriedade desta investigação.

III. OBJETIVOS

Este estudo procura investigar a transmissão da vulnerabilidade para abuso de cocaína através da investigação de polimorfismos em dois sistemas principalmente implicados na gênese do transtorno: o sistema **dopaminérgico** e o sistema **serotonérgico**.

Sistema dopaminérgico: Inicialmente reinvestigaremos a associação entre os receptores dopaminérgicos D1, D2 e D4, analisados nos estudos apresentados acima. Em seguida, seguindo indicações de estudos moleculares que revelaram a maior densidade do receptor D3 em regiões límbicas, implicadas com o desenvolvimento de padrões comportamentais de dependência (MASH, 1997; XU, 1998), examinaremos a associação de polimorfismos neste receptor com o fenótipo em questão.

Sistema serotoninérgico: Estudos em animais demonstraram que alterações no gene do receptor serotoninérgico 1B (5-HT1B) podem ser responsáveis por diferenças na suscetibilidade à cocaína (LUCAS et al., 1997). Examinaremos a associação entre polimorfismos no gene do receptor 5-HT1D-beta e dependência de cocaína. Este receptor é o homólogo em humanos do receptor 5-HT1B em roedores.

Como objetivo final investigaremos os possíveis fatores de interação ambiental com os genes candidatos escolhidos, dedicando especial atenção ao status marital e situação familiar, indicados em estudos anteriores como potencialmente implicados no desenvolvimento de transtorno de dependência (ESTAUGH; POWER, 1997) BERMAN & NOBLE, 1997)

IV. PLANO DE TRABALHO E CRONOGRAMA

A primeira etapa deste estudo consistirá no levantamento dos casos de abusadores graves de cocaína. Como procuraremos concentrarmo-nos nos

casos mais graves, com maior homogeneidade diagnóstica (detalhes na seção material e métodos), dedicaremos os primeiros 12 meses de execução do projeto à visita às diversas entidades de assistência a drogadição onde haja um serviço de internação, na cidade de São Paulo, onde, obtida autorização dos responsáveis, passaremos à entrevista com os pacientes e coleta de material.

Em conjunto com a coleta do material procederemos à extração do DNA de cada paciente para, uma vez terminada esta etapa de trabalho de campo, iniciarmos a segunda etapa, no laboratório. Nesta etapa realizaremos os passos necessários para a detecção dos diversos polimorfismos para toda a amostragem, como descrito nos materiais e métodos, comportando um período aproximado de 10 meses.

A terceira etapa consistirá na análise dos dados reunidos, dividida em duas sub-etapas: análise da associação entre polimorfismos e transtorno sem a presença de fatores ambientais e, em seguida, com a presença destes fatores. Estimamos um período de 6 meses para esta tarefa. Até este período pretendemos a conclusão dos créditos exigidos pelo programa de pós-graduação da FMUSP.

Os restantes 8 meses serão dedicados à redação da tese, com seus aspectos formais com que deve ser apresentada e à redação dos artigos a serem submetidos às revistas científicas específicas. A organização do cronograma prevê a conclusão dos trabalhos no prazo de 36 meses.

V. MATERIAL E MÉTODOS

FASE 1: Coleta de Amostra

De acordo com indicações da literatura, observando uma maior presença do componente genético nos casos de abuso mais grave e dependência (VAN DEN BREE et al., 1998), em relação ao mero uso da droga, nossa amostragem será composta por pacientes internados com o diagnóstico de abuso grave de cocaína ou crack, em serviços específicos para o tratamento do problema. Para tal, cada paciente será entrevistado pessoalmente, respondendo a um questionário que permitirá avaliar o seu grau de abuso de cocaína (definido a partir da idade de início, frequência diária e semanal de uso, número de internações anteriores e transições de via de utilização), a eventual comorbidade com abuso ou dependência de álcool e outras drogas, além de comportamentos de risco para HIV e comportamentos anti-sociais, estes últimos avaliados para posteriores análises de comorbidades (segue em anexo o questionário a ser empregado).

De todo paciente entrevistado será extraída uma amostra de 5 ml de sangue venoso periférico, para a análise do DNA, acondicionada em tubos contendo EDTA (anticoagulante). O procedimento deverá ser formalmente aprovado pelo paciente, através da assinatura de um termo de consentimento pós-informação, a ser submetido à aprovação pelo comitê de Ética da FMUSP. Casos-controle serão solicitados no banco de sangue do Hospital das Clínicas, na quantidade de 3ml de sangue por controle. Estes casos deverão ser pareados

com a casuística estudada em termos de sexo, idade e, dentro das possibilidades devido às características heterogêneas da população brasileira, em relação à raça.

FASE 2: Análise Laboratorial

O trabalho laboratorial a ser executado deverá seguir as seguintes etapas:

a) extração de DNA-

Utilizaremos para este projeto as soluções e protocolo da Nucleo II (Scotlab), que permite a extração de aproximadamente 100 tubos contendo 5 ml de sangue, por kit. Este protocolo já vem sendo empregado, com sucesso, em extrações de DNA no Instituto de Psiquiatria.

b) Detecção de Fragmentos Polimórficos de DNA:

As técnicas de amplificação *in vitro* (Polymerase Chain Reaction ou PCR) e detecção de fragmentos de DNA amplificados quer através de primers fluorescentes (genotipagem automática), quer por radioisótopo, nitrato de prata ou etidiobromide (detecção manual), são já bem estabelecidas e descritas em vários livros de protocolo para laboratórios. A nossa fonte principal de consulta será o de SAMBROOK et al. (1989).

Os polimorfismos relacionados aos trajetos neurológicos envolvidos na gênese da dependência de cocaína a serem estudados são:

DRD1 – estudaremos o polimorfismo Dde I, que consiste numa troca de A por G no 5'UTR (CICHON et al, 1994).

DRD2 – dois polimorfismos serão estudados:

- sítio polimórfico TaqI A (DRD 2 A1), localizado 10 kb 3'do exon final
- sítio polimórfico TaqI B (DRD 2 B1), localizado na fronteira do segundo exon (BERMAN ; NOBLE, 1997)

DRD3 – estudaremos uma variante do gene que codifica este receptor, caracterizada pela presença do aminoácido serina (alelo 1) ou glicina (alelo 2) na posição 9 da sequência desses alelos (SPURLOCK et al., 1998)

DRD4 – investigaremos três polimorfismos do gene para este receptor, determinados pelo número de repetições de uma sequência de 48 pares de bases (VAN TOL et al, 1992)

D4.2- uma única repetição

D4.4- quatro repetições

D4.7- sete repetições

5-HT1D-beta – investigaremos o eventual papel da substituição GCA276 por GCG276 neste gene (OHARA et al, 1996) no transtorno em questão, baseados em estudo (OKSENBERG et al, 1992) demonstrando que a substituição de um simples amino-ácido confere significativas alterações funcionais neste receptor.

VI. FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Estudo de Associação:

Estudos de associação genética são estudos equivalentes aos estudos do tipo caso-controle. De forma semelhante a esse calcular-se-á através do teste qui-quadrado as frequências dos alelos em afetados e não-afetados, como também o risco relativo e o Odds Ratio para o efeito de determinado alelo de cada marcador genético. Análise estratificada de tabelas 2 X 2 serão realizadas através do programa Epi-info. Fatores de correções com relação a múltiplas análises estatísticas (por exemplo com relação a subdivisões de grupos) serão utilizados quando necessários.

Poder estatístico e casuística

Em estudo onde revisaram a literatura sobre a amostragem mínima necessária para estudos de interação gene-ambiente, HWANG e colaboradores (1994) concluíram que, para um genótipo não extremamente raro ou freqüente, aproximadamente 200 casos e 400 controles seriam suficientes para se atingir 80 por cento de poder estatístico e um *odds ratio* maior que 4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO M; DUNN J; LARANJEIRA R -

BERMAN S; NOBLE E – The dopamine receptor (DRD2) gene and family stress; interactive effects on cognitive functions in children. **Behavior Genetics**, v.27(1), p.33-43, 1997

BIERUT L; DINWIDDIE S; BEGLEITER H; CROWE R; HESSELBROCK V; NURNBERGER J; PORJESZ B; SCHUCKIT M; REICH T – Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking. **Arch Gen Psychiatry**, vol.55, p.982-88, 1998

CADORET R; O’GORMAN T; HEYWOOD E – An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.43, p.1131-36, 1986

CADORET R; YATES W; TROUGHTON E; WOODWORTH G; STEWART M – Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. **Arch. Gen. Psychiatry**, v.52, p.42-52, 1995

CADORET R; YATES W; TROUGHTON E; WOODWORTH G; STEWART M – An adoption study of drug abuse/dependency in females. **Comprehensive Psychiatry** v.37, p.88-94, 1996

CICHON S; NÖTHEN M; ERDMAN J; PROPPING P – Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). **Human Molec Genet** v.3, p.209, 1994.

COMINGS D; GADE R; WU S; CHIU C; DIETZ G; MUHLEMAN D; SAUCIER G; FERRY L; ROSENTHAL R; LESIEUR H; RUGLE L; MACMURRAY P – Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. **Molecular Psychiatry**, v.2, p.44-56, 1997

COMINGS D; MUHLEMAN D; AHN C; GYSIN R; FLANAGAN S – The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. **Drug and Alcohol Dependence**, v.34, p. 175-80, 1994

COMPTON P; ANGLIN D; KHALSA-DENISON E; PAREDES A – The D2 dopamine receptor gene, addiction, and personality: clinical correlates in cocaine abusers. **Biol. Psychiatry**, v.39, p.302-4, 1996

CRABBE J; PHILIPS T – Genetics of alcohol and other abused drugs. **Drug and Alcohol Dependence**, v.51, p.61-71, 1998

EBSTEIN R; BELMARKER R – Saga of an adventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism. **Molecular Psychiatry**, v.2, p.381-4, 1997

ESTAUGH V, POWER C - Family disruption in early life and drinking in young adulthood. **Alcohol Alcohol.** v..26, p.639-44, 1991.

FENG J; SOBELL J; HESTON L; GOLDMAN; COOK E; KRANZLER H; GELERNTER J; SOMMER S – Variants in the alpha2A AR adrenergic receptor gene in psychiatric patients. **Am. J. Med.; Genetics**, v.81, p.405-10, 1998

HWANG S; BEATY T; LIANG K; CORESH J; KHOURY M – Minimum sample size estimation to detect gene-environment interaction in case-control designs. **Am. J. Epidemiology**, v.140 (11), p.1029-37, 1994

KENDLER K; PRESCOTT C – Cocaine use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. **Brit. J. Psychiatry**, vol.173, p.345-50, 1998

KOSTEN T; ANTON S; ROUSANVILLE B – Ascertaining psychiatric diagnoses with the family history method in a substance abuse population. **J. Psychiat. Res.**, vol.26, p.135-47, 1992

KRANZLER H; GELERNTER J; O'MALLEY S; HERNANDEZ-AVILA; KAUFMAN D – association of alcohol or other drug dependence with alleles of the um opioid receptor gene (OPRM1). **Alcohol. Clin. Exp. Res.**, v.22(6), p.1359-62, 1998

KRANZLER H; MCCAUL M; GELERNTER J; WAND G – No allelic association of an exon 13 polymorphism of the gene Gs-alpha to alcohol and/or drug dependence. **Addiction Biology**, v.2, p.309-15, 1997

LUCAS J; SEGU L; HEN R – 5-Hydroxytryptamine 1B receptors modulate the effect of cocaine on *c-fos* expression: converging evidence using 5-hydroxytryptamine 1B knockout mice and the 5-hydroxytryptamine 1B/1D antagonist GR127935. **Molecular Pharmacology**, v.51, p.755-63, 1997

LUTHAR S; ANTON S; MERIKANGAS K; ROUSANVILLE B – Vulnerability to drug abuse among opioid addict's siblings: individual, familial, and peer influences. **Comprehensive Psychiatry**., vol.33, p.190-6, 1992.

MASH D – Are neuroadaptations in D3 dopamine receptors linked to the development of cocaine dependence?. **Molecular Psychiatry**, v.2, p.7-8, 1997

MERIKANGAS K; STOLAR M; STEVENS D; GOULET J; PREISIG M; FENTON B; ZHANG H; O'MALLEY S; ROUSANVILLE B – Familial transmission of substance use disorders. **Arch Gen Psychiatry**, vol.55, p.973-9, 1998

MESSAS G – Abordagens genéticas pré-clínicas para dependência de cocaína. **J bras. Psiq.**, vol.48(3), p.101-4, 1999

MILLER N; GOLD M; BELKIN B; KLAHR A – The diagnosis of alcohol and cannabis dependence in cocaine dependents and alcohol dependence in their families. **British J Addiction**, v.84, p.1491-98, 1989.

NOBLE E – Polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene and alcoholism and other substance use disorders. **Alcohol Alcohol Suppl.** V.2, p.35-43, 1994

NOBLE E; BERMAN S; OZKARAGOZ T; RITCHIE T – Prolonged P300 latency in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. **Am. J. Hum. Genet.** V.54, p.658-668, 1994

NOBLE E; BLUM K; KHALSHA E; RITCHIE T; MONTGOMERY A; WOOD R; FITCH R; TREIMAN L; SPARKES R – Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. **Drug and Alcohol Dependence**, v.33, p.271-85, 1993

OHARA K, Xie DW, ISHIGAKI T, DENG ZL, NAKAMURA Y, SUZUKI Y, MIYASATO K, OHARA K, - The genes encoding the 5HT1D alpha and 5HT1D beta receptors are unchanged in patients with panic disorder. **Biol Psychiatry** v.39(1), p.5-10, 1996

OKSENBERG D; MARSTERS S; O'DOWD B; JIN H; HAVLIK S; PEROUTKA S; ASHKENAZI A – A single amino-acid difference confers major pharmacological variation between human and rodent 5-HT1B receptors. **Nature**, v.360, p. 1996161-3, 1992

PICKENS R; SVIKIS D; MCGUE M; LYKKEN D; HESTON L; CLAYTON P – Heterogeneity in the inheritance of alcoholism. **Arch. Gen. Psychiatry**. vol.48, p.19-28, 1991

SAMBROOK J; FRITSCH E; MANIATIS T – **Molecular cloning, a laboratory manual**. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989

SMITHS S; O'HARA B; PERSICO A; GORELICK D; NEWLIN D ; VLAHOV D; SALOMON L; PICKENS R; UHL G – Genetic vulnerability to drug abuse – The dopamine receptor *Taq I B1* restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. **Arch. Gen. Psychiatry** v.49, p.723-7, 1992

SPURLOCK G.; WILLIAMS J.; MCGUFFIN P.; ASCHAUER H. N.; LENZINGER E.; FUCHS, K.; SIEGHART W. C.; MESZAROS K.; FATHI N.; LAURENT C.; MALLETT J.; MACCIARDI F.; PEDRINI S.; GILL M.; HAWI Z.; GIBSON S.; JAZIN E. E.; YANG H.-T.; ADOLFSSON R.; PATO C. N.; DOURADO A. M.; OWEN M. J.- European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 ser311-to-cys and DRD3 ser9-to-gly polymorphisms. **Am. J. Med. Genet.** v.81, p.24-28, 1998.

STROUS R; BARK N; PARSIA S; VOLAVKA J; LACHMAN H – Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. **Psychiatric Research**, v.69, p.71-7, 1997

TSUANG M; LYONS M; MEYER M; MEYER J; DOYLE T; EISEN S; GOLDBERG J; TRUE W; LIN N; TOOMEY R; EAVES L – Co-occurrence of abuse of different drugs in men. **Arch Gen Psychiatry**, vol.55, p.967-72, 1998

VAN DEN BREE M; JOHNSON E; NEALE M; PICKENS R – Genetic and environmental influences in male and female twins. **Drug and alcohol dependence**, vol.52, p.231-41, 1998

VAN TOL HH, WU CM, GUAN HC, OHARA K, BUNZOW JR, CIVELLI O, KENNEDY J, SEEMAN P, NIZNIK HB, JOVANOVIĆ V. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. **Nature**, v. 358(6382), p.149-52, 1992.

XU M – Unraveling dopamine D3 receptor function in response to psychostimulants using a genetic approach. **Ann. N. Y. Acad. Sciences**, v.844, p.27-39, 1998