

Μοριακοί μηχανισμοί εθισμού στο κάπνισμα

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΕΙΛΑΣ, ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ

Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Ν.Ν.Θ.Α. «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Εισαγωγή

Το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για περίπου 3.000.000 θανάτους ετησίως σε όλο τον κόσμο¹. Πάνω από 430.000 θάνατοι συμβαίνουν στις Η.Π.Α.². Ο καπνός ενοχοποιείται για το 30% όλων των θανάτων από καρκίνο και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο θανατηφόρος καρκίνος, καθώς υπολογίζεται πως το 2004 σκότωσε περισσότερους Αμερικανούς από όσους πέθαναν από καρκίνο του μαστού, του προστάτη και του εντέρου μαζί^{3,4}. Παρά τις προειδοποιήσεις από τους Δημόσιους Οργανισμούς Υγείας για τους κινδύνους από το κάπνισμα, το 25% των Αμερικανών συνεχίζει να καπνίζει^{5,6}. Παρότι θεωρείται βέβαιο πως περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η επιρροή από τους συνομήλικους και από τις διαφημιστικές καμπάνιες, συνεισφέρουν στη χρήση καπνού, σημαντικό ρόλο στη συνέχιση του καπνίσματος παίζει η νικοτίνη, στην οποία οφείλεται η προσκόλληση στον καπνό. Η κλινική έρευνα έχει δείξει σημαντικές διαφορές στην πιθανότητα που έχει κάθε άτομο να εξαρτηθεί από τον καπνό και στην ικανότητά του να διακόψει το κάπνισμα. Η χρήση της μοριακής βιολογίας έχει αναζωπυρώσει το ενδιαφέρον στη γενετική βάση της εξάρτησης από τη νικοτίνη⁷.

Ορισμοί

- Εξάρτηση (Dependence, Abuse): Μη φυσιολογική επίδραση που ασκείται από μια ουσία στη συμπεριφορά ενός ατόμου.
- Προσκόλληση (Addiction): Η επιθυμία για μια ουσία, η οποία επηρεάζει τη φυσιολογική δραστηριότητα ενός ατόμου, προκαλώντας προβλήματα, συνδεδεμένα με αυτή την ουσία.

(Διαγνωστικά κριτήρια της εξάρτησης DSM-IV: American Psychiatric Association, 1994)

Γενετικά μοντέλα

Το κάπνισμα πιστεύεται πως είναι μία σύνθετη, πολυπαραγοντική συμπεριφορά με γενετικά και περιβαλλοντικά χαρακτηριστικά. Οι προσεγγίσεις για την κατανόηση των γενετικών συνεισφορών στο κάπνισμα περιλαμβάνουν τα εξής:

α) Οικογενειακές μελέτες, μελέτες διδύμων και μελέτες ατόμων από υιοθεσία. Επίσης μελέτες συσχέτισης, μελέτες ελεγχόμενων περιπτώσεων που βασίζονται στη σύγκριση α-



τόμων μη συγγενών προσβεβλημένων ή μη προσβεβλημένων από έναν πληθυσμό. Μία αλληλουχία A σε ένα γονίδιο ενδιαφέροντος θεωρείται πως σχετίζεται με ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα εάν εμφανίζεται σε μία σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ανάμεσα σε επηρεασμένα άτομα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

β) Μελέτες ζώων, οι οποίες προσφέρουν τη δυνατότητα μελέτης μεγάλου αριθμού γενετικά πανομοιότυπων ζώων κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες.

Μελέτες διδύμων

Οι μελέτες σε διδύμους αποτελούν εδώ και χρόνια δημοφιλή τρόπο έρευνας γενετικών παραγόντων στην πρόκληση διαφόρων νόσων. Οι μελέτες αυτές εξετάζουν τα ποσοστά εμφάνισης διαφόρων χαρακτηριστικών.

Θεωρείται πως εάν το ποσοστό των μονοζυγωτικών διδύμων που εμφανίζουν ένα χαρακτηριστικό είναι υψηλότερο από το ποσοστό των διζυγωτικών διδύμων, (concordance rate, CR mono > CR διζυγωτικών), τότε το χαρακτηριστικό αυτό επηρεάζεται από τα γονίδια. Αντίθετα εάν δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στα ποσοστά ανάμεσα σε μονοζυγώτες και διζυγώτες διδύμους, τότε το χαρακτηριστικό αυτό θεωρείται πως επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο πρώτος που ανέφερε πως το CR ήταν υψηλότερο ανάμεσα σε μονοζυγώτες αρσενικούς διδύμους από ότι σε διζυγώτες, ήταν ο Fisher⁸ το 1958 σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία. Αντίστοιχα αποτελέσματα ανέφεραν και μια σειρά άλλες παρόμοιες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Η.Π.Α., στην Αυστραλία, στις Σκανδιναβικές χώρες και στην Ιαπωνία. Ενώ αυτές οι αρχικές μελέτες υποδείκνυαν πως η επιρροή της κληρονομικότητας στο κάπνισμα ήταν μέτρια, πιο πρόσφατες μελέτες σε διδύμους έχουν συμπερι-

λάβει μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, έχουν επιτύχει καλύτερο χαρακτηρισμό του φαινοτύπου και έχουν αναπτύξει πιο εξελιγμένα μοντέλα ανάλυσης δεδομένων. Αυτές οι μελέτες έχουν ανακαλύψει σημαντικές γενετικές επιρροές σε όλες τις διαστάσεις της συμπεριφοράς του καπνιστή, όπως είναι η έναρξη⁹ και η συνέχιση του καπνίσματος, καθώς και ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως τόσο από άντρες όσο και από γυναίκες¹⁰.

Η κληρονομικότητα εκτιμάται για το κάπνισμα (δηλαδή το ποσοστό της παραμέτρου στο κάπνισμα που αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες) σε αυτές τις μελέτες ότι κυμαίνεται από 46 έως 84%, συγκρινόμενη με την κληρονομικότητα που εκτιμάται για το άσθμα, την αρτηριακή υπέρταση ή τον αλκοολισμό^{11,12}.

Οι Carmelli και συν^{13,14} σε μία μεγάλη μελέτη 4.960 αρσενικών διδύμων, ανέφεραν πως το CR ήταν σημαντικά υψηλότερο ανάμεσα στους μονοζυγώτες σε σχέση με τους διζυγώτες για μη καπνιστές, καπνιστές και πρώην καπνιστές. Σε μία σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση με πάνω από 17.500 μονοζυγώτες και διζυγώτες διδύμους από 14 διαφορετικές μελέτες, διαπιστώθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για το κάπνισμα γενετικοί, οικογενειακοί-περιβαλλοντικοί και ατομικοί-περιβαλλοντικοί παράγοντες, με ποσοστά συμμετοχής 56%, 24% και 20% αντίστοιχα¹⁰.

Οι μελέτες σε διδύμους, στην προσπάθεια εξέτασης των γενετικών επιρροών, χρησιμοποιούν ένα δείκτη που ονομάζεται Overall Concordance Ratio (OCR) ο οποίος υποδεικνύει τις διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης ενός χαρακτηριστικού ανάμεσα σε μονοζυγώτες και διζυγώτες διδύμους. Έτσι όταν το CR μονοζυγωτών = CR διζυγωτών τότε το OCR=1. Αντίθετα όταν το OCR >1, τότε θεωρούνται πως είναι παρούσες δυναμικές γενετικές επιρροές. Οι πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν πως τιμές του OCR μεταξύ 1.3 και 1.6 για το κάπνισμα, υποδεικνύουν μία μέτρια επίπτωση γενετικών παραγόντων στις διαφορετικές διαστάσεις της καπνιστικής συμπεριφοράς¹⁵.

Μελέτες σε πειραματόζωα

Ενώ οι μελέτες σε ανθρώπους δεν επιτρέπουν τη γενετική επέμβαση και χειρισμό των ατομικών γονιδίων, τα πειράματα στα ζώα προσφέρουν τη δυνατότητα της συστηματι-

κής εξέτασης της βιολογικής επιρροής σε ειδικά γονίδια σχετιζόμενα με την προσκόλλησή στη νικοτίνη. Διάφορες προσεγγίσεις στη μελέτη της γενετικής των ζώων έχουν αποβεί χρήσιμες στην κατανόηση της εξάρτησης από τη νικοτίνη. Οι πιο χρήσιμες είναι αυτές που πραγματοποιούνται με:

α) Αμιγή στελέχη (inbred strains) που παράγονται με ενδοοικογενειακή διασταύρωση με αποτέλεσμα τα πειραματόζωα να είναι ομόζυγα σε όλες τις γενετικές περιοχές. Με αυτόν τον τρόπο όλα τα μέλη ενός αμιγούς στελέχους είναι γενετικά πανομοιότυπα. Έτσι, σε μια σειρά πειραμάτων, οι Morrison και Lee¹⁶, Hatchell και Collins¹⁷ και οι Robinson και συν¹⁸ έδειξαν ότι τα διαφορετικά στελέχη των αμιγών πειραματόζωων διέφεραν στην ευαισθησία τους στις συμπεριφερσιολογικές και φυσιολογικές συνέπειες της νικοτίνης. Αυτές οι διαφορές ανάμεσα στα αμιγή στελέχη υποστηρίζουν την υπόθεση ότι γενετικοί παράγοντες συνεισφέρουν στις διαφορές που παρατηρούνται στην ευαισθησία της εξάρτησης από τη νικοτίνη ανάμεσα στους ανθρώπους.

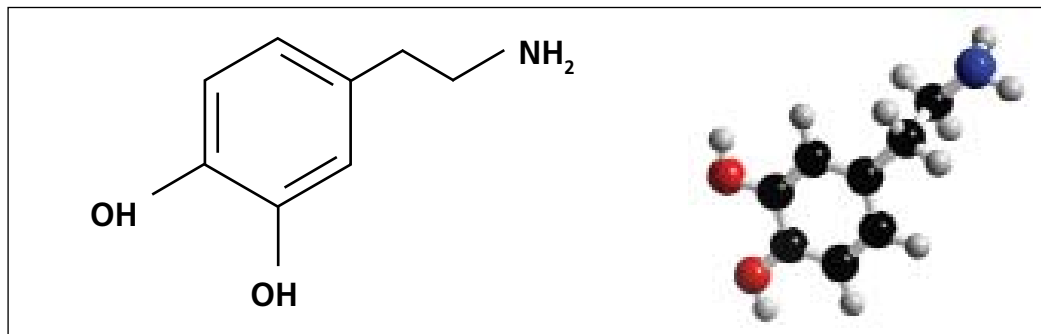
β) Διαγονιδιακά (transgenic) και Knock-out πειραματόζωα. Το αντικείμενο αυτών των 'knock-out' πειραμάτων είναι η αντικατάσταση ενός συγκεκριμένου γονιδίου με ένα άλλο που είναι ανενεργό ή μεταλλαγμένο. Τα βιοχημικά ελλείμματα που παρατηρούνται σε αυτά τα πειραματόζωα μπορούν να αποκαλύψουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης που εκφράζεται από το γονίδιο. Έτσι, για παράδειγμα, τα διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν την τυροσίνη της υδροξυλάσης (tyrosine hydroxylase, TH), ένα ένζυμο που ελέγχει τη σύνθεση της ντοπαμίνης, εμφανίζονται να είναι λιγότερο ευαίσθητα στις φυσιολογικές συνέπειες της νικοτίνης¹⁹. Επίσης η νικοτίνη έχει φανεί πως αυξάνει την έκφραση της TH σε μοντέλα κυτταρικών καλλιέργειών, υποδεικνύοντας πως οι ντοπαμινεργικοί μηχανισμοί μπορεί να αποτελούν σημαντικούς μεσοληβητικές των κεντρικών συνεπειών της νικοτίνης²⁰.

Εξετάζόμενα γονίδια σχετικά με το κάπνισμα

A. Γονίδια που επηρεάζουν το μεταβολισμό της νικοτίνης

Στη σημερινή εποχή, υπάρχουν πλέον αρκετές ενδείξεις πως η κατανάλωση καπνού επηρεάζεται από συγκεκριμένες γονιδιακές αλληλουχίες του κυτοχρώματος P-450, που αποτελούν μία ομάδα ενζύμων (CYP).

Η νικοτίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε κοτινίνη από τα ένζυμα CYP2A6 και CYP2D6²¹. Μια σειρά από γονιδιακές μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και σε πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα. Για παρά-



Χημική και μοριακή δομή της ντοπαμίνης.

δειγμα, έχουν αναγνωρισθεί δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP2A6: τα CYP2A6*2 και CYP2A6*3, που σχετίζονται με μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου και κατά συνέπεια με μειωμένο μεταβολισμό της νικοτίνης. Έτσι, οι Pianezza και συν²² ανέφεραν πως η συχνότητα των φορέων αυτών των πολυμορφισμών ήταν σημαντικά χαμηλότερη ανάμεσα στα άτομα που ήταν εξαρτημένα από τον καπνό, από ότι στα άτομα που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου.

Σε ό,τι αφορά το ένζυμο CYP2D6, τα άτομα που είναι ομόζυγα στις υπολειπόμενες ελλατωματικές αλληλουχίες (CYP2D6*3, CYP2D6*4 και CYP2D6*5) θεωρείται ότι μεταβολίζουν βραδέως την νικοτίνη²³. Αντίστοιχα, τα άτομα που φέρουν ένα ή δύο αντίγραφα των λειτουργικών γονιδίων CYP2D6*1 ή CYP2D6*2 θεωρείται ότι μεταβολίζουν με μέτριο ρυθμό τη νικοτίνη και τα άτομα με πάνω από δύο αντίγραφα θεωρείται ότι τη μεταβολίζουν ταχέως²⁴.

Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες που είχαν ως αντικείμενο τη διερεύνηση του ρόλου αυτού του πολυμορφισμού στην εξάρτηση από τον καπνό με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

B. Γονίδια ντοπαμίνης

Το μεσοληβιδινικό ντοπαμινεργικό σύστημα παίζει κρίσιμο ρόλο στην ενίσχυση των συνεπειών αρκετών εθιστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης και της νικοτίνης. Η νικοτίνη διεγείρει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης που βρίσκονται στο μεσοληβιδινικό ντοπαμινεργικό σύστημα²⁵. Όπως ήταν αναμενόμενο, πολλοί ερευνητές έχουν εξετάσει τη συσχέτιση των παραληγών αρκετών γονιδίων που ελέγχουν το μεταβολισμό της ντοπαμίνης με την εξάρτηση από τη νικοτίνη.

B1. Γονίδια υποδοχέων της ντοπαμίνης

Οι Blum και συν²⁶ περιέγραψαν έναν πολυμορφισμό που αφορούσε την 3' μη μεταφρασμένη ρίζα του γονιδίου του υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης (DRD2), τις αλληλουχίες DRD2*A1 και *A2.

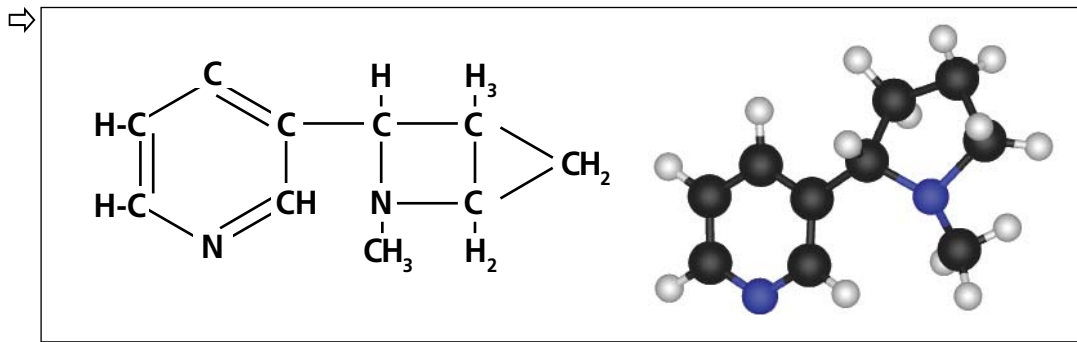
Οι Noble και συν²⁷ πρώτοι ανέφεραν μία σημαντικά υψηλότερη επίπτωση της αλληλουχίας DRD2*A1 ανάμεσα σε καπνιστές και πρώην καπνιστές σε σύγκριση με μη καπνιστές. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγενέστερες μελέτες. Όμως, πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποίησαν προσεγγίσεις οικογενειακής βάσης ώστε να αποφευχθεί η διαστρωμάτωση του πληθυσμού, δεν παρατήρησαν συσχέτιση του πολυμορφισμού DRD2 και της εξάρτησης από τη νικοτίνη²⁸. Συμπερασματικά, η συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη νικοτίνη και του γονότυπου DRD2 δε φαίνεται να είναι τόσο ισχυρή όσο φάνηκε στις πρώιμες μελέτες.

Η έρευνα άλλων γονιδίων υποδοχέων της ντοπαμίνης υπήρξε σχετικά περιορισμένη.

B2. Γονίδιο του μεταφορέα της ντοπαμίνης

Η πρωτεΐνη του μεταφορέα της ντοπαμίνης εκφράζεται από το γονίδιο SLC6A3.

Έχει περιγραφεί ένας μεγάλος αριθμός επαναλαμβανόμενων πολυμορφισμών που αφορούν αυτό το γονίδιο. Η 9-επαναλαμβανόμενη αλληλουχία (SLC6A3-9) έχει συσχετισθεί με διαταραχές παραγωγής ντοπαμίνης²⁹ και η 10-επαναλαμβανόμενη αλληλουχία (SLC6A3-9) έχει συνδεθεί με καταστάσεις ανεπαρκούς ντοπαμίνης³⁰. Οι Lerman και συνεργάτες³¹ ανέφεραν πως οι καπνιστές ήταν πολύ λιγότερο πιθανό να έχουν γονότυπο SLC6A3-9 σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επίσης, οι καπνιστές με γονότυπο SLC6A3-9 ήταν πολύ πιθανότερο να είχαν ξεκινήσει το κάπνισμα μετά την ηλικία των 16 ετών και επίσης να είχαν διακόψει το κάπνισμα για σημαντικά μεγαλύτερες χρονικές περιόδους κατά το παρελθόν, σε σχέση με καπνιστές που είχαν άλλους γονότυπους. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η συσχέτιση του γονιδίου SLC6A3 με το κάπνισμα ήταν περισσότερο έκδηλη στα άτομα με γονότυπους DRD2-A2. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν εν μέρει και οι Sabol και συνεργάτες³² σε έναν πληθυσμό καπνιστών, πρώην καπνιστών και μη καπνιστών. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν αποδείχτηκε συσχέτιση του γονιδίου SLC6A3 με την έναρξη του καπνίσματος, αλλά με τη



Χημική και μοριακή δομή της νικοτίνης.

διακοπή του. Μία πιο πρόσφατη μελέτη³³ απέτυχε να επιβεβαιώσει όλα τα παραπάνω αποτελέσματα, υποδεικνύοντας πως απαιτούνται περισσότερες αποδείξεις για την κατανόηση της συσχέτισης του μεταφορέα της ντοπαμίνης με το κάπνισμα.

Γ. Γονίδια που επηρεάζουν το μεταβολισμό της ντοπαμίνης

Στη σύνθεση και το μεταβολισμό της ντοπαμίνης εμπλέκονται διάφορα ένζυμα: υδροξυλάση της τυροσίνης (TH), υδροξυλάση-β της ντοπαμίνης, κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράση (COMT) και μονοαμινοξειδάση Α και Β (MAO-A και MAO-B). Τα γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα ένζυμα έχουν ερευνηθεί επαρκώς σε διάφορες διαταραχές όπως είναι ο αλκοολισμός, η κατάθλιψη και η σχιζοφρένεια³⁴. Λίγα, όμως, δεδομένα υπάρχουν σε σχέση με το κάπνισμα. Έχει αναφερθεί πως η έκθεση στον καπνό μειώνει τα επίπεδα των MAO-A και MAO-B στον εγκέφαλο^{35,36}. Οι Costa-Mallen και συν³⁷ ανέφεραν μία μέτρια συσχέτιση μεταξύ ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο της MAO-B και το κάπνισμα. Σε μία Βρετανική έρευνα³⁸ βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και πολυμορφισμών στα γονίδια της MAO-A και της υδροξυλάσης-β της ντοπαμίνης.

Δ. Γονίδια σεροτονίνης

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που υποδεικνύουν πως η νικοτίνη αυξάνει την απελευθέρωση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και πως τα συμπτώματα που οφείλονται στην έλλειψη νικοτίνης μπορεί να ρυθμίζονται από τη μειωμένη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση³⁹. Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί στον μεταφορέα της σεροτονίνης (5-ΗΗΤ). Οι μελέτες, όμως, που έχουν έως τώρα εξετάσει το ρόλο του γονιδίου 5-ΗΗΤ στο κάπνισμα, αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα⁴⁰⁻⁴².

Συμπεράσματα

Οι μελέτες σε διδύμους και σε πειραματόζωα έχουν αποκαλύψει γενετικές επιρροές στην ανάπτυξη της εξάρτησης από τη νικοτίνη.

Παρότι δεν είναι διαθέσιμες οριστικές απο-

δείξεις, φαίνεται πως οι πολυμορφισμοί σε μια σειρά από εξεταζόμενα γονίδια, συνεισφέρουν στην έναρξη και τη συνέχιση του καπνίσματος. Πιθανώς η πιο απτή ένδειξη αφορά τα γονίδια που κωδικοποιούν την ομάδα ενζύμων CYP του κυτοχρώματος P-450, τα οποία οδηγούν στην αύξηση του μεταβολισμού της νικοτίνης, καθώς και τα γονίδια DRD2 που καθορίζουν τη λειτουργία της ντοπαμίνης. Εντούτοις, θα πρέπει να τονιστεί πως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο.

Απαιτούνται περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες, που με τα αποτελέσματά τους θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση των γενετικών και περιβαλλοντικών επιρροών στο κάπνισμα και που πιθανώς θα ενισχύσουν την άποψη ότι το κάπνισμα θα πρέπει να θεωρείται μία χρόνια εθιστική πάθηση που δεν έχει καθοριστεί πλήρως.

Βιβλιογραφία

- Mackay J, Eriksen M. The tobacco atlas. Geneva (Switzerland). WHO; 2002.
- Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. J Natl Cancer Inst 1963 Feb; 30:289-312.
- Peto R, Lopez AD, Boreham J et al. Mortality from smoking worldwide. Br Med Bull 1996; 52:12-21.
- Smoking-attributable mortality and years of potential life lost—United States, 1984. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46:444-451.
- Cigarette smoking among adults—United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999; 48:993-996.
- Cigarette smoking among adults—United States, 1999. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50:869-873.
- Vikas Batra, Ashwin A. Patkar, Wade H. Berrettini, Stephen P. Weinstein and Frank T. Leone. The Genetic Determinants of Smoking. Chest 2003; 123:1730-1739.
- Fisher RA. Lung cancer and cigarettes. Nature 1958; 182:108.
- Eaves LJ, Eysenck HJ. New approaches to the analysis of twin data and their application to smoking behavior. In Eysenck HJ, ed. The causes and effects of smoking. London, UK: Maurice Temple Smith, 1980; 140-314.
- Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. Nicotine Tob Res 1999; 1:51-57.
- Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP. Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. Clin Genet 1995; 47:236-244.
- Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. Addict Behav 1993; 18:19-34.
- Carmelli D, Swan GE, Robinette D et al. Heritability of substance use in the NAS-NRC Twin Registry. Acta Genet Med Gemellol (Roma) 1990; 39:91-98.
- Carmelli D, Swan GE, Robinette D et al. Genetic influence on smoking: a study of male twins. N Engl J Med 1992; 327:829-833.
- Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP. Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. Clin Genet 1995; 47:236-244.

- Morrison CF, Lee PN. A comparison of the effects of nicotine and physostigmine on a measure of activity in the rat. Psychopharmacologia 1968; 13:210-221.
- Hatchell PC, Collins AC. The influence of genotype and sex on behavioral sensitivity to nicotine in mice. Psychopharmacology (Berl) 1980; 71:45-49.
- Robinson SF, Marks MJ, Collins AC. Inbred mouse strains vary in oral self-selection of nicotine. Psychopharmacology (Berl) 1996; 124:332-339.
- Nabeshima T, Itoh A, Kobayashi K et al. Effects of subacute administration of methamphetamine and nicotine on locomotor activity in transgenic mice expressing the human tyrosine hydroxylase gene. J Neural Transm Gen Sect 1994; 97:41-49.
- Hiremagalur B, Nankova B, Nitahara J et al. Nicotine increases expression of tyrosine hydroxylase gene: involvement of protein kinase A-mediated pathway. J Biol Chem 1993; 268:23704-23711.
- Messina ES, Tyndale RF, Sellers EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282:1608-1614.
- Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF. Nicotine metabolism defect reduces smoking. Nature 1998; 393:750.
- Alvan G, Bechtel P, Iselius L et al. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. Eur J Clin Pharmacol 1990; 39:533-537.
- Lovlie R, Daly AK, Molven A, et al. Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene. FEBS Lett 1996; 392:30-34.
- Clarke PB. Mesolimbic dopamine activation: the key to nicotine reinforcement? Ciba Found Symp 1990; 152:153-162.
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. JAMA 1990; 263:2055-2060.
- Thompson J, Thomas N, Singleton A et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. Pharmacogenetics 1997; 7:479-484.
- Singleton AB, Thomson JH, Morris CM et al. 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.
- Gelernter J, Kranzler HR, Satel SL et al. Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine induced paranoia. Neuropsychopharmacology 1994; 11:195-200.
- Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 1995; 56:993-998.
- Lerman C, Caporaso NE, Audrain J et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. Health Psychol 1999; 18:14-20.
- Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C et al. A genetic association for cigarette smoking behavior. Health Psychol 1999; 18:7-13.
- Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA et al. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene: results from a community survey. Am J Med Genet 2000; 96:331-334.
- Gejter T, Jonsson E, Neiman J et al. Tyrosine hydroxylase and dopamine D4 receptor allelic distribution in Scandinavian chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21:35-39.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ et al. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:14065-14069.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. Nature 1996; 379:733-736.
- McKinney EF, Walton RT, Yudkin P et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. Pharmacogenetics 2000; 10:483-491.
- McKinney EF, Walton RT, Yudkin P et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. Pharmacogenetics 2000; 10:483-491.
- Ribeiro EB, Bettiker RL, Bogdanov M et al. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. Brain Res 1993; 621:311-318.
- Lerman C, Shields PG, Audrain J et al. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7:253-255.
- Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8:831-833.
- Lerman C, Caporaso NE, Audrain J et al. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence. Mol Psychiatry 2000; 5:189-192.