

Gen *ANKK1* w psychiatrii

ANKK1 gene in psychiatry

Aleksandra Suchanecka, Anna Grzywacz, Jerzy Samochowiec

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

Summary

According to last findings, one of the most commonly studied polymorphisms in psychiatry-Taq1A is located in the ANKK1 (Ankyrin Repeat and Kinase Domain containing 1) gene, not in the dopamine receptor 2 (DRD2) gene. This polymorphism has been extensively studied in relation to alcohol, nicotine and drugs addiction, eating disorders, ADHD, schizophrenia and pharmacogenetics. The ANKK1 gene contains single serine/threonine kinase domain and 11 ankyrin repeats. ANKK1 belongs to RIP (Receptor-Interacting Protein) serine/threonine kinase family. These kinases are important in cell proliferation, differentiation and activate transcription factors. DRD2 gene is probably regulated by ANKK1 through NF- κ B (Nuclear Factor-kappaB). ANKK1 is activated by apomorphine- dopaminergic agonist, which indicates another link with the dopaminergic system. It seems accurate to search for associations of polymorphisms in ANKK1 gene with dopaminergic system disorders.

Słowa kluczowe: *ANKK1*, *DRD2*, dopamina

Key words: *ANKK1*, *DRD2*, dopamine

Wstęp

Odpowiedzi na postawione przez sir Francisca Galtona pytanie, co wpływa na ludzkie zachowanie: „natura czy wychowanie” (nature or nurture), poszukuje się obecnie z zastosowaniem metod biologii molekularnej. Zarówno etiologia chorób psychicznych, jak i występowanie określonych cech temperamentu warunkują czynniki genetyczne (wykazujące jednogenowy lub – w większości – wielogenowy model dziedziczenia) i wpływ środowiska. W poszukiwaniu genów związanych z wystąpieniem określonej cechy lub choroby przeprowadza się analizę sprzężeń i badania asocjacyjne [1]. Jeden z najczęściej badanych w psychiatrii polimorfizmów – Taq1A znajduje się w genie *ANKK1* (ankyrin repeat and kinase domain containing 1), a nie – jak dotychczas sądzono – w receptorze dopaminowym D2 (*DRD2*). Polimorfizm ten był przedmiotem intensywnych analiz, dotyczących uzależnienia od alkoholu, narkotyków, nikotyny i schizofrenii.

Budowa i funkcje genu *ANKK1*

Białko ANKK1 należy do rodziny RIP (receptor-interacting protein) zawierających domenę kinazy serynowo-treoninowej. Kinazy RIP są regulatorami proliferacji i różnicowania komórek, inicjują odpowiedź na czynniki środowiskowe przez aktywację czynników transkrypcyjnych [2].

Gen *ANKK1* (ankyrin repeat and kinase domain containing 1) znajduje się w chromosomie 11q23.2 [3], ma długość ok. 13 kb, składa się z 8 egzonów i ulega ekspresji w łożysku i rdzeniu kręgowym, lecz nie w mózgu [4]; przeczą temu ostatnie badania, z których wynika, że gen *ANKK1* ulega ekspresji także w astrocytach [5]. Białko kodowane przez gen *ANKK1* składa się z 765 aminokwasów i należy do rodziny białek sygnałowych; zawiera 11 powtórzeń ankirynowych i domenę kinazy serynowo-treoninowej (EC 2.7.10) [6]. Istnieją co najmniej 3 białkowe izoformy: ANKK1 (zawierająca kinazę RIP i powtórzenia ankirynowe), ANKK1 – kinaza, i ANKK1 – ankyrin [5].

Powtórzenia ankirynowe są 33-aminokwasowym motywem białkowym składającym się z dwóch alfa-helis oddzielonych pętlą. Zostały odkryte w białkach sygnałowych drożdży i muszek owocówek. Znajdują się głównie w białkach eukariotycznych, a ich obecność w białkach prokariotycznych i wirusowych tłumaczona jest horyzontalnym transferem genów [7]. Powtórzenia ankirynowe są jednym z najczęściej występujących motywów w białkach funkcjonujących jako tzw. linkery i przez to biorących udział w wysoce specyficznych oddziaływaniach międzybiałkowych. Białka te odgrywają w komórkach takie role, jak: kontrola inicjacji transkrypcji, kontrola cyklu komórkowego i podziałów komórkowych, kontrola apoptozy oraz procesów immunologicznych na poziomie molekularnym, występują także jako białka cytoszkieletu. Białka zawierające powtórzenia ankirynowe – białko p16, cadasil (białko notch) – łączone są z różnymi jednostkami chorobowymi, należą do nich nowotwory [8]. Rodzina białek MARP (muskule ankyrin repeat proteins) jest związana z naprawą uszkodzeń tkanki mięśniowej [9].

Rola genów *DRD2* i *ANKK1* w zaburzeniach psychicznych

Receptor dopaminy D2 (*DRD2*) był wielokrotnie badany pod kątem związku z zespołem zależności alkoholowej (ZZA), uzależnieniem od nikotyny i schizofrenią. Najczęściej badany polimorfizm tego genu to Taq1A, znajdujący się w 8 egzonie genu *ANKK1* [6]. Polimorfizm Taq1A (E713K) skutkuje substytucją glutaminy na lizynę w jedenastym powtórzeniu ankirynowym ANKK1. Jest mało prawdopodobne, aby zmienił on strukturę białka, może jednak wpływać na specyficzność substratową. Analiza potencjału elektrostatycznego na powierzchni struktury krystalicznej wykazała, że pewne regiony białka ANKK1 mają negatywnie naładowaną powierzchnię [10]. Aminokwasy o ładunku ujemnym znajdujące się na powierzchni białka, jak i rozmieszczenie aminokwasów o określonych ładunkach są strukturami konserwatywnymi. Padmanabhan i wsp. [10] sugerują, że określony ładunek na powierzchni białka ma funkcjonalne znaczenie dla interakcji międzybiałkowych. Wymiana sekwencji ami-

nokwasowej białka ANKK1 w pozycji 713 z glutaminy o ładunku ujemnym na lizynie obdarzoną pozytywnym ładunkiem może zmieniać jego funkcjonowanie.

Polimorfizm Taq1A był badany przez Dubertret i wsp. [11] w grupie pacjentów ze schizofrenią. Allel A2 występował częściej w grupie badanej niż kontrolnej. Analiza nierównowagi transmisji wykazała preferencyjne przekazywanie allela A2 przez rodziców chorym dzieciom. Podobne wyniki uzyskali Parsons i wsp. [12]. Allel A2 łączony jest także z gorszą odpowiedzią na leczenie aripiprazolem [13].

Często dyskutowana jest rola polimorfizmu Taq1A w patogenezie zespołu zależności alkoholowej i uzależnieniu od nikotyny. Wynika to z kluczowej roli, jaką odgrywa gen *DRD2* w funkcjonowaniu układu nagrody. Badania dotyczące roli tego polimorfizmu w uzależnieniu od nikotyny nie dają jednoznacznych odpowiedzi, jednakże dwie prowadzone niezależnie metaanalizy [14, 15] wskazują na obecność allela A1 jako predysponującego do uzależnienia. Rola tego polimorfizmu w wystąpieniu ZZA także nie jest jednoznacznie określona.

Klein i wsp. [16], używając technik neuroobrazowania, badali rolę dopaminy w uczeniu się na błędach. Posiadacze allela A1, z mniejszą liczbą receptorów D2, uczyli się unikać akcji z negatywnymi konsekwencjami mniej wydajnie niż posiadacze allela A2. Mniejsza liczba receptorów D2 wydaje się zmniejszać wrażliwość na negatywne skutki działań, co może tłumaczyć podwyższone ryzyko rozwoju uzależnień u posiadaczy allela A1 polimorfizmu Taq1A. Allel A1 polimorfizmu Taq1A łączony jest także z otyłością [17]. Praca McAllistera i wsp. [18] wskazuje na wpływ polimorfizmów genu *ANKK1* – w tym Taq1A – na funkcje poznawcze pacjentów po urazie czaszkowo-mózgowym.

Wyniki badań Huanga i wsp. [19] wskazują na asocjację polimorfizmu rs2734849 (substytucja G na A) z uzależnieniem od tytoniu. Polimorfizm ten skutkuje zmianą aminokwasu (argininy na histydynę) w C-terminalnym fragmencie domeny zawierającej powtórzenia ankirynowe. Huang i wsp. [19] stwierdzili także, że warianty polimorficzne rs2734849 mają wpływ na ekspresję genu regulatorowego NF-kappaB (nuclear faktor kappa B), który reguluje ekspresję genu *DRD2*. Polimorfizm ten może pośrednio wpływać na liczbę receptorów DRD2 poprzez czynnik transkrypcyjny NF-kappaB. Opisany gen leży w grupie genów *NCAMI-TTC12-ANKK1-DRD2*.

Gen *NCAMI* (neural cell adhesion molecule) znajduje się w chromosomie 11q23.1, ma długość ok. 316 kb i składa się z co najmniej 19 egzonów. Produkt białkowy genu należy do rodziny immunoglobulin i jest glikoproteiną związaną z błoną komórkową. Odpowiada za rozwój nerwów, neurogenezę, jest mediatorem kontaktów międzykomórkowych i reguluje sekrecję neurotransmiterów. Gen *NCAMI* łączony jest z funkcjonowaniem osłonek nerwowych, chorobą afektywną dwubiegunową i schizofrenią, a także z niekorzystnymi efektami, jakie wywiera nikotyna na plastyczność mózgu. Geny *TTC12* (tetratricopeptide repeat domain 12) i *ANKK1* znajdują się pomiędzy genami *NCAMI* i *DRD2*. Gen *TTC12* ma długość ok. 58 kb, zbudowany jest z ok. 22 egzonów, koduje białko o ok. 705 aminokwasach, składające się z dwóch domen: TRP (tetratricopeptide repeat) i ARM (armadillo repeat). Jego funkcja nie jest jeszcze poznana, prawdopodobnie ma on udział w przekaźnictwie dopaminergicznym.

Gelernter i wsp. [20] przeprowadzili badania asocjacyjne i analizę haplotypów w grupie 623 rodzin nuklearnych w poszukiwaniu zależności między uzależnieniami a grupą genów *NCAMI-TTC12-ANKK1-DRD2*. Wyniki badań wskazują na silną asocjację uzależnienia od nikotyny z genami *TTC12* i *ANKK1*, a także słabą – dotyczącą genów *DRD2* i *NCAMI*. W tej samej grupie genów: *NCAMI-TTC12-ANKK1-DRD2*, Yang i wsp. [21, 22] poszukiwali asocjacji z zespołem zależności alkoholowej i uzależnieniem od narkotyków. Badania asocjacyjne haplotypów wskazują, że ryzyko zachorowania na ZZA może łączyć się z wariantami polimorficznymi w egzonie 2 i 5 genu *ANKK1*, w egzonie 3 genu *TTC12*, a także w egzonie 12 i intronie 13 genu *NCAMI* [21]. Badania przeprowadzone rok później [22] wskazują na znaczenie polimorfizmów w egzonie 3 genu *TTC12*, w egzonie 12 genu *NCAMI* i w rejonie od egzonu 8 genu *ANKK1* do polimorfizmu C975T genu *DRD2* we współwystępowaniu zespołu zależności alkoholowej i uzależnienia od narkotyków.

David i wsp. [23] analizowali polimorfizmy genów *TTC12* i *ANKK1* w dwóch etnicznych grupach palaczy. Haplotyp złożony z 3 SNP: rs2303380-rs4938015-rs11604671 wykazywał istotną asocjację z rozpoczęciem i zaprzestaniem palenia. U białych Amerykanów wystąpienie haplotypu GTG istotnie wpływało na rozpoczęcie palenia. W przypadku Afroamerykanów wystąpienie powyższego haplotypu łączyło się u mężczyzn z większym prawdopodobieństwem rzucenia palenia; u kobiet sytuacja była odwrotna.

Badania Dubertret i wsp. [24] wskazują na istotną asocjację genu *ANKK1* ze schizofrenią. Polimorfizm rs1800497 (Taq1A) prawdopodobnie modyfikuje fenotyp schizofrenii, w tym wiek wystąpienia choroby. Znajdujący się w rejonie międzygenowym polimorfizm SNP rs2242592 wykazuje silną asocjację z podatnością na schizofrenię. Co więcej, znajduje się on w silnej nierównowadze sprzężeń (LD – linkage disequilibrium) z rs6277 (C957T) znajdującym się w genie *DRD2*. Polimorfizm C957T zmniejsza stabilność mRNA *DRD2*, modyfikuje także translację i syntezę receptorów *DRD2* in vitro [25].

Kolejne badania, wskazujące na znaczenie zarówno genu *DRD2* jak i *ANKK1* w przekąźnictwie dopaminergicznym, dotyczą indukowanego apomorfiną wydzielania hormonu wzrostu (GH) u pacjentów z ZZA [26] i jej wpływu na hodowlę tkankowe (Hoenicka i wsp. [5]). W przypadku pacjentów z ZZA redukcja indukowanego apomorfiną wydzielania hormonu wzrostu wykazywała asocjację z allelem T polimorfizmu Taq1A. Także rs11604671 (w genie *ANKK1*), rs6276 i rs1076560 (w genie *DRD2*) modulowały wydzielanie GH. W hodowli in vitro mysich astrocytów dodatek apomorfiny zwiększał ekspresję *ANKK1*.

Badania Dick i wsp. [27] wskazują na silną asocjację genu *ANKK1* z wystąpieniem ZZA z powikłaniami medycznymi i osobowością antysocjalną.

SNP rs7118900 (Thr239Ala) znajduje się w silnym LD z Taq1A [5], co wskazuje na wpływ tego polimorfizmu na aktywność domeny kinazy białka *ANKK1*. Treonina w pozycji 239 stwarza dodatkowe miejsce fosforylacji, co może modyfikować funkcje białka w astrocytach i receptora D2 w astrocytach i neuronach. W tym samym badaniu autorzy wskazują także na fakt, że oba geny zawierają w promotorach sekwencje łączące te same czynniki transkrypcyjne związane ze wzrostem komórek, ich proliferacją i różnicowaniem.

Odkrycie, że gen *ANKK1* wykazuje w zakresie OUN ekspresję wyłącznie w astrocytach stwarza zupełnie nowe perspektywy zrozumienia patofizjologii leżącej u podstaw fenotypów związanych z polimorfizmem Taq1A. Astrocyty, ze względu na dwustronną komunikację między nimi a neuronami, są uważane za integralną część synapsy [28]. Powyższe komórki glejowe są zaangażowane w patofizjologię procesów uczenia się i nagradzający efekt substancji uzależniających [29]. U myszy białko ANKK1 zlokalizowane jest w astrogleju rozwijającego się OUN [5]. Ludzki astroglej jest źródłem neuronalnych komórek progenitorowych kory mózgowej [30]. Powyższe informacje sugerują istotne znaczenie polimorfizmów genów zaangażowanych w funkcjonowanie astrogleju w powstawanie drobnych zmian cytoarchitektury mózgu, co może być przyczyną osobniczych różnic w jego funkcjonowaniu.

Podsumowanie

Reasumując, badania genu *ANKK1* mogłyby rzucić nowe światło na rozumienie procesów zachodzących w układzie dopaminergicznym – transmitowanych przez receptor DRD2 – których zmienności odpowiedzi nie można było wytłumaczyć wariantami polimorficznymi tego genu, gdyż wcześniejsze badania i publikacje nie uwzględniają jego modulującego wpływu na przekaznictwo dopaminergiczne. Ekspresja genu *ANKK1* w astrocytach i jego wpływ na aktywność układu dopaminergicznego sugerują, że warto poszukiwać molekularnego podłoża chorób psychicznych poprzez analizę czynności astrogleju.

Ген ANKK1 в психиатрии

Содержание

В последнее время в литературе доминируют взгляды на один из наиболее часто изучаемых генов в психиатрии, т.е. полиморфизмов Taq1A находится в гене ANKK1 (Ankyrin Repeat and Kinase Domain containing 1) а не как это предполагалось ранее, в допаминовом рецепторе D2 (DRD2). Этот полиморфизм был предметом интенсивных анализов относящихся к проблемам алкогольной зависимости, наркотиков, никотина, нарушений питания, АДХД, фармакокинетики и шизофрении. Ген ANKK1 содержит домин киназы сериново-треонина и 11 анкириновых повторений. Продукт гена ANKK1 принадлежит к семейству белков RИП (Receptor Interacting Protein), которые принимают участие в регуляции пролиферации и дифференциации клеток, отвечающие также за начало транскрипционных факторов. Ген ANKK1, по-видимому, регулирует экспрессию гена DRD2 через фактор транскрипции (Nuclear-factor kappa B). Ген ANKK1 активируется апоморфином – допаминергического агониста, что указывает на последующее соединение выше указанного гена с допаминергическим участием. По-видимому, необходимым является изыскание ассоциации полиморфизмов гена ANKK1 с нарушениями, связанными с допаминергической системой.

ANKK1 – Gen in der Psychiatrie

Zusammenfassung

Nach den letzten Feststellungen befindet sich ein von den am häufigsten untersuchten Polymorphismen – Taq1A – im ANKK1 Gen (Ankyrin Repeat and Kinase Domain containing 1), und nicht wie man bisher vermutet hat, im Dopamin – D2 – Rezeptor (DRD2). Dieser Polymorphismus war

der Gegenstand intensiver Analysen zur Abhängigkeit vom Alkohol, Drogen, Tabak, Essstörungen, ADHS, Pharmakogenetik und Schizophrenie. Das ANKK1 – Gen enthält die Serin/Threonin-Kinase – Domäne und 11 Ankyrin – Wiederholungen. Das Produkt des ANKK1 – Gens gehört zur Familie der RIP – Proteine (Rezeptor – Interacting Protein), die sich an der Regulierung der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligen, sie sind auch für die Aktivierungsmechanismen der Transkriptionsfaktoren verantwortlich. Das ANKK1 Gen reguliert wahrscheinlich die Expression des DRD2 – Gens durch den Transkriptionsfaktor Nuclear Factor-kappaB (NF-kB). Das ANKK1 – Gen wird durch Apomorphin aktiviert, den Dopamin – D2 – Rezeptor – Agonisten, was auf eine weitere Verbindung des obigen Gens mit dem dopaminergen System hinweist. Es ist also begründet, die Assoziationen von Polymorphismen des ANKK1 – Gens mit den Störungen zu suchen, die mit dem dopaminergen System verbunden sind.

Le gène ANKK1 en psychiatrie

Résumé

D'après les résultats des dernières recherches on constate qu'un des polymorphismes le plus souvent examinés en psychiatrie -Taq1A est localisé dans le gène ANKK1 (Ankyrin Repeat and Kinase Domain containing 1) et non dans le récepteur de dopamine D2 (DRD2) comme on croyait auparavant. Ce polymorphisme a été examiné très souvent, en relation avec : alcoolisme, drogue, nicotisme, troubles du comportement alimentaire, ADHD, schizophrénie, pharmacogénétique. Le gène ANKK1 contient le domaine de kinase de serine /thréonine et 11 répétitions d'anhydrines. Il appartient à la famille de RIP (Receptor-Interacting Protein) qui influe sur la régulation de la prolifération et la différenciation des cellules ainsi que sur l'initiation des facteurs de transcription. Le gène ANKK1 régule probablement l'expression du gène DRD2 par le Nuclear Factor-kappaB (NF-kB). Ce gène est activé par l'apomorphine- antagoniste dopaminergique-, cela indique son lien avec le système dopaminergique. Il semble donc que la recherche d'association de polymorphisme de ce gène ANKK1 et des troubles liés avec le système dopaminergique semble justifiée.

Piśmiennictwo

1. Czarny-Ratajczak M, Danielewska-Woźniak A. *Techniki molekularne stosowane w badaniach genetycznych w psychiatrii*. W: Rybakowski J, Hauser J, red. *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych*. Kraków: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; 2002, s.7–13.
2. Meylan E, Tschopp J. *The RIP kinases: Crucial integrators of cellular stress*. Trends Biochem. Sc. 2005; 30: 151–159.
3. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. *The protein kinase complement of the human genome*. Science 2002; 298: 1912–1934.
4. Fossella J, Green AE, Fan J. *Evaluation of a structural polymorphism in the ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) gene and the activation of executive attention networks*. Cogn. Affect. Behav. Neurosc. 2006; 6: 71–78.
5. Hoenicka J, Quinones-Lombrana A, Espana-Serrano L, Alvira-Botero X, Kremer L, Perez-Gonzalez R, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arreiro MA, Ponce G, Palomo T. *The ANKK1 gene associated with addictions is expressed in astroglial cells and upregulated by apomorphine*. Biol. Psychiatry 2010; 67: 3–11.
6. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. *Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1*. Hum. Mutat. 2004; 23: 540–545.
7. Bork P. *Hundreds of ankyrin-like repeats in functionally diverse proteins: mobile modules that cross phyla horizontally?* Proteins 1993; 17: 363–374.

8. Mosavi L, Cammett T, Desrosiers D, Peng Z. *The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition*. Protein Sc. 2004; 13: 1435–1448.
9. Miller MK, Bang ML, Witt CC, Labert D, Trombitas C, Watanabe K, Granzier H, McElhinny AS, Gregorio CC, Labeit S. *The muscle ankyrin repeat proteins: CARP, ankrd2/Arpp and DARP as a family of titin filament-based stress response molecules*. J. Mol. Biol. 2003; 333: 951–964.
10. Padmanabhan B, Adachi N, Kataoka K, Horikoshi M. *Crystal structure of the homolog of the oncoprotein gankyrin, an interactor of Rb and CDK4/6*. J. Biol. Chem. 2004; 279: 1546–1552.
11. Dubertret C, Gouya L, Hanoun N, Deybach JC, Ades J, Hamon M, Gorwood P. *The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia*. Schizophr. Res. 2004; 67: 75–85.
12. Parsons MJ, Mata I, Beperet M, Iribarren-Iriso F, Arroyo B, Sainz R, Arranz MJ, Kerwin R. *A dopamine D2 receptor gene-related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate*. Psychiatr. Genet. 2007; 3: 159–163.
13. Shen YC, Chen SF, Chen CH, Lin CC, Chen SJ, Chen YJ, Luu SU. *Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients*. J. Psychiatr. Res. 2009; 43: 600–606.
14. Li MD, Ma JZ, Beuten J. *Progress in searching for susceptibility loci and genes for smoking-related behaviour*. Clin. Genet. 2004; 66: 382–392.
15. Munafo MR, Clark TG, Johnstone EC, Murphy MFG, Walton RT. *The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis*. Nicot. Tobac. Res. 2004; 6: 583–597.
16. Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M. *Genetically determined differences in learning from errors*. Science 2007; 318: 1642–1645.
17. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. *Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele*. Science 2008; 322: 449–452.
18. McAllister TW, Flashman LA, Harker Rhodes C, Tyler AL, Moore JH, Saykin AJ, McDonald BC, Tosteson TD, Tsongalis GJ. *Single nucleotide polymorphisms in ANKK1 and the dopamine D2 receptor gene affect cognitive outcome shortly after traumatic brain injury: a replication and extension study*. Brain Inj. 2008; 22: 705–714.
19. Huang W, Payne TJ, Ma JZ, Beuten J, Dupont RT, Inohara N, Li MD. *Significant Association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample*. Neuropsychopharm. 2009; 34: 319–330.
20. Gelernter J, Yu Y, Weiss R, Brady K, Panhuysen C, Yang B, Kranzler HR, Farrer L. *Haplotype spanning TTC12 and ANKK1, flanked by the DRD2 and NCAM1 loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations*. Hum. Mol. Genet. 2006; 15: 3498–3507.
21. Yang B, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J. *Association of haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to alcohol dependence in independent case-control and family samples*. Hum. Mol. Genet. 2007; 16: 2844–2853.
22. Yang B, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J. *Haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12, and NCAM1 are associated with comorbid alcohol and drug dependence*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008; 32: 2117–2127.
23. David SP, Mezuk B, Zandi PP, Strong D, Anthony JC, Niaura R, Uhi GR, Eaton WW. *Sex differences in TTC12/ANKK1 haplotype associations with daily tobacco smoking in black and white Americans*. Nicot. Tob. Res. 2010; 12: 251–262.
24. Dubertret C, Bardel C, Ramoz N, Martin PM, Deybach JC, Ades J, Gorwood P, Gouya L. *A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2010; 34: 429–499.

25. Duan J, Wainwright MS, Comeron JM, Saitou N, Sanders AR, Gelernter J, Gejman PV. *Synonymous mutations in the human dopamine receptor D2 (DRD2) affect mRNA stability and synthesis of the receptor*. Hum. Mol. Genet. 2003; 12: 205–216.
26. Lucht M, Samochowiec A, Samochowiec J, Jasiewicz A, Grabe HJ, Geissler I, Rimmbach C, Roskopf D, Grzywacz A, Pelka-Wysiecka J, Tybura P, Brzuchalski B, Bieńkowiński P. *Influence of DRD2 and ANKK1 genotypes on apomorphine-induced growth hormone (GH) response in alcohol-dependent patients*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2010; 34: 45–49.
27. Dick DM, Wang JC, Plunkett J, Aliev F, Hinrichs A, Bertelsen S, Budde JP, Goldstein EL, Kaplan D, Edenberg HJ, Nurnberger Jr J, Hesselbrock V, Schuckit M, Kuperman S, Tischfield J, Porjesz B, Begleiter H, Bierut LJ, Goate A. *Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2007; 31: 1645–1653.
28. Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. *Tripartite synapses: Glia, the unacknowledged partner*. Trends Neurosc. 1999; 22: 208–215.
29. Miyatake M, Narita M, Shibasaki M, Nakamura A, Suzuki T. *Glutamatergic neurotransmission and protein kinase C play role in neuron-glia communication during the development of methamphetamine-induced psychological dependence*. Eur. J. Neurosc. 2005; 22: 1476–1488.
30. Mo Z, Moore AR, Filipowicz R, Ogawa Y, Kazuhiro I, Antic SD, Zecevic N. *Human cortical neurons originate from radial glia and neuron-restricted progenitors*. J. Neurosc. 2007; 27: 4132–4145.

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

Otrzymano: 2.09.2010
Zrecenzowano: 12.01.2011
Otrzymano po poprawie: 24.01.2011
Przyjęto do druku: 10.02.2011