Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 19(108): 80-89

Studying the Association between TaqIA polymorphism in ANKK1 Gene and Heroin and Methamphetamine Addiction in Markazi Province

Ahmad Hamta [1], Rezvan Ghadbeigi [2*]

1- Assistant Professor, PhD in Molecular Genetic and Cytogenetic, Department of Biology, Arak University, Arak, Iran.
2- MSc in Genetic, Department of Biology, Arak University, Arak, Iran.

Received: 13 Dec 2015, Accepted: 16 Feb 2016

Abstract

Background: ANKK1 (ankyrin repeat and kinase domain containing 1) gene is a member of the serine/threonine kinase family. This family involved in signal transduction pathways. This gene contains Taq1A (rs1800497) single nucleotide polymorphism. The A1 allele carriers of TaqIA polymorphism have shown reduced DRD2 (Dopamine Receptor D2) receptors. This decrease predisposes individuals to seek for addictive substances to compensate this deficiency in dopaminergic system. The present study investigated TaqIA (rs1800497) polymorphism in heroin and methamphetamine addiction.

Materials and Methods: In this case-control study, 91 male methadone-maintained heroin and methamphetamine addicts and 100 male healthy controls were studied. Genomic DNA extraction was carried out from peripheral blood through salting-out method and individuals were genotyped for TaqIA polymorphism by RFLP-PCR technique and TaqI enzyme was used for RFLP.

Results: This survey revealed the significantly higher frequency of the A1 allele of TaqIA polymorphism in patients than control individuals ($p<0.001$). The frequency of A1 allele in patient and control individuals was %51 and %22.5, respectively. The A1A1 genotype was detected in 25% of patients and 7% of controls ($p<0.001$, OR=9.7, 95% CI=3.64-25.85).

Conclusion: The results of this study revealed that the A1 allele of TaqIA polymorphism is significantly associated with heroin and methamphetamine addiction.

Keywords: Heroin and methamphetamine addiction, ANKK1 gene, Single nucleotide polymorphism, RFLP-PCR

*Corresponding Author:
Address: Department of Biology, Arak University, Arak, Iran.
Email: genome990@gmail.com

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۹، شماره ۳ (شماره پیاپی ۱۰۸)، خرداد ۱۳۹۵، ۸۹-۸۰

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم TaqIA (rs1800497) در ژن ANKK1 با اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین در استان مرکزی

احمد همتا[۱]، رضوان قدبیگی[۲*]

۱-استادیار، دکتری تخصصی ژنتیک مولکولی و سیتوژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

۲- کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: ژن ANKK1 (حاوی تکرار آنکیرین و دومین کیناز ۱) عضوی از خانواده سرین/ترئونین کیناز است. این خانواده در مسیرهای انتقال سیگنال دخالت دارد. این ژن شامل پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی Taq1A (rs1800497) می‌باشد. حاملین آلل A1 پلی‌مورفیسم TaqIA ، کاهش DRD2 (گیرنده دوپامین D2) را نشان داده‌اند. این کاهش افراد را مستعد می‌کند تا برای جبران این کمبود در سیستم دوپامینرژیک، مواد اعتیادآور را جستجو کنند. مطالعه حاضر پلی‌مورفیسم TaqIA (rs1800497) را در اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین بررسی کرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۹۱ مرد معتاد به هروئین و مت آمفتامین و تحت درمان با متادون و ۱۰۰ مرد کنترل سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. استخراج DNA ژنومیک خون محیطی از طریق روش استخراج نمکی انجام شد و افراد از لحاظ پلی‌مورفیسم TaqIA به وسیله روش RFLP-PCR تعیین ژنوتیپ شدند و آنزیم TaqI برای RFLP به کار برده شد.

یافته‌ها: این بررسی نشان داد که فراوانی آلل A1 پلی مورفیسم TaqIA به طور معنی‌داری در افراد بیمار نسبت به گروه کنترل بالاتر است($p<۰/۰۰۱$). فراوانی آلل A1 در افراد بیمار و کنترل به ترتیب ۵۱ درصد و ۲۲/۵ درصد می‌باشد. ژنوتیپ A1A1 در ۲۵ درصد بیماران و ۷ درصد کنترل‌ها یافت شد(۲۵/۸-۳/۶۴= CI ۹۵٪، ۹/۷= OR، $p<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بین آلل A1 پلی‌مورفیسم TaqIA و اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

واژگان کلیدی: اعتیاد هروئین و مت آمفتامین، ژن ANKK1، پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، RFLP-PCR

***نویسنده مسئول:** ایران، اراک، دانشگاه اراک، گروه زیست شناسی.

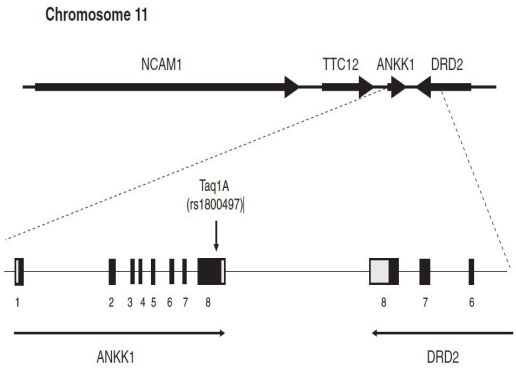
Email: genome990@gmail.com

مقدمه

اعتیاد یک بیماری مغزی مزمن و بازگشت کننده می‌باشد که با رفتارهای مخرب و ناهنجار ارتباط دارد(۱). سه عامل اصلی در آسیب‌پذیری و گسترش اعتیاد نقش دارند که عبارت اند از: عوامل محیطی، اثرات فیزیولوژیکی القا شده دارو و عوامل ژنتیکی که عوامل ژنتیکی تقریباً به میزان ۴۰ تا ۶۰ درصد، خطری برای ایجاد اعتیاد هستند(۲، ۳). وراثت اعتیاد به شیوه‌های متعددی از جمله مطالعات بر روی خانواده‌ها، فرزند خوانده‌ها و دوقلوها ارزیابی شده است و از این طریق ثابت شده است که ژنتیک در اعتیاد نقش دارد(۱، ۴) و شیوه وراثت آن پلی ژنیک یا الیگوژنیک می‌باشد(۱).

ژن ANKK1 (حاوی تکرار آنکیرین و دومین کیناز ۱) به عنوان یک کاندید برای مطالعات ژنتیکی اعتیاد انسان انتخاب شده است. پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی TaqIA (dbSNP rs1800497;g.32806C>T) تقریباً ۱۰۰۰۰ نوکلئوتید پایین دست ژن DRD2 در اگزون ۸ از ژن ANKK1 قرار دارد (شکل۱)(۳، ۵). این پلی‌مورفیسم سبب یک تغییر آمینواسیدی در ANKK1 (Glu713Lys) می‌شود که به نظر می‌رسد یک اثر معنی‌دار روی اتصال سوبسترا دارد. محصول ژن ANKK1 به عنوان تنظیم کننده منفی فاکتور رونویسی NF-κB مطرح می‌شود(۶) و از آن‌جایی که DRD2 از طریق NF-κB تنظیم می‌شود(۷، ۸)، فرض می‌شود تنوعات ANKK1 می‌تواند به طور غیرمستقیم روی غلظت گیرنده DRD2 تأثیر بگذارد(۹). حضور آلل A1 در ژن ANKK1 بیان کمتر گیرنده D2 و هم‌چنین اتصال کمتر دوپامین را نتیجه می‌دهد. استدلال می‌شود که تعداد کمتر گیرنده‌ها و اتصال کمتر دوپامین به کاهش آزادسازی در NAc (Nucleus Accumbens) منجر می‌گردد. در اعتیاد، این کاهش حساسیت به دوپامین، انگیزه‌ای برای افزایش دوپامین با انتخاب مواد، است بنابراین منجر به طلبیدن مواد می‌گردد(۱۰).

مطالعات نشان می‌دهد که این پلی‌مورفیسم با اعتیاد الکل، اپیوئید و نیکوتین(۱۳-۱۱)، مصرف هروئین و نتیجه درمانی با متادون(۱۴)، وابستگی کوکائین(۱۵)، سوء مصرف محرک روانی(۱۶)، سوء مصرف چند ماده ای(۱۷، ۱۸) و همین طور با سن اولیه شروع سوء مصرف مواد متعدد(۱۸) ارتباط دارد.



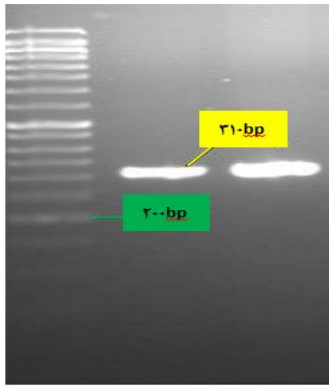
شکل ۱. جایگاه ژنتیکی دربردارنده ژن‌های NCAM، TTC12، ANKK1 و DRD2 روی کروموزوم ۱۱ انسان. (پایین) تصویر شرح داده شده برای ANKK1 و بخشی از DRD2. پیکان‌ها به جهت رونویسی این ژن‌ها اشاره دارند. اعداد اگزون‌ها را نشان می‌دهند، جعبه‌های سیاه اگزون‌های کد کننده و جعبه‌های خاکستری بخش‌های غیرترجمه‌ای این اگزون‌ها هستند. TaqIA به موقعیت این پلی‌مورفیسم در آخرین اگزون ANKK1 درون توالی کد کننده نسبت داده می‌شود(۱۹).

با توجه به اهمیت مسئله جهانی اعتیاد و درگیر کردن زندگی انسان در ابعاد مختلف، شناسایی عوامل مؤثر بر اعتیاد، پیش‌گیری و درمان آن مستلزم تلاش‌های بسیار است، بنابراین با توجه به نقش ژنتیک در بسیاری از بیماری‌ها از جمله اعتیاد، درصدد تلاش برای شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ژنی اعتیاد در هر منطقه جهت پیش‌گیری و درمان آینده آن هستیم، زیرا ژنوتیپ‌ها و پلی مورفیسم ها در مناطق مختلف و ارتباط آن‌ها با بیماری ها متفاوت است. با توجه به تفاوت های نژادی و جغرافیایی در استعداد به اعتیاد، این پژوهش می تواند در شناسایی مارکرهای ژنتیکی اعتیاد در هر منطقه و پیش‌گیری و درمان منطقه ای این بیماری در آینده نقش داشته باشد. پژوهش حاضر در یک مطالعه مورد-کنترل مشخص می کند که آیا پلی مورفیسم TaqIA می‌تواند یک مارکر ژنتیکی برای اعتیاد به هروئین و مت

آمفتامین در استان مرکزی باشد؟ و آیا این پلی مورفیسم با اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین در استان مرکزی ارتباط دارد؟

مواد و روش ها

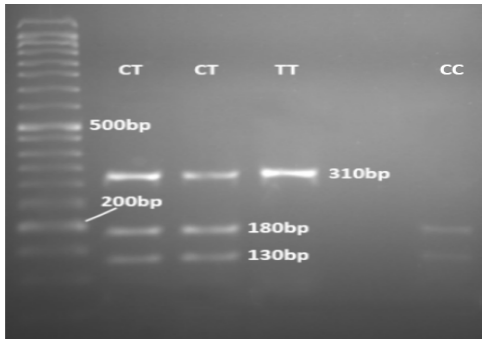
در این پژوهش از ۹۱ بیمار مرد مصرف کننده هروئین و مت آمفتامین تحت درمان با متادون مستقر در مرکز درمان و نگهداری معتادین ابراهیم آباد اراک به عنوان گروه مورد و تعداد ۱۰۰ فرد مراجعه کننده مرد به مرکز انتقال خون اراک که البته سابقه اعتیاد نداشتند، ۵ سی سی خون محیطی گرفته شد و طبق اصول اخلاقی رضایت کتبی از آن‌ها اخذ گردید (شماره مجوز اخلاقی این پژوهش IR.ARAKMU.REC.1394.162 می‌باشد). سپس نمونه‌های خونی در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شد و تا انجام مراحل بعدی در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. پرسش‌نامه شامل سؤالاتی مانند: سن، شغل، وضعیت تأهل، سطح تحصیلات، محل سکونت و نوع ماده مصرفی توسط افراد تکمیل گردید. استخراج DNA ژنومی به روش استخراج نمکی انجام شد(۲۰). جهت تعیین کیفیت و کمیت DNA استخراج شده از روش الکتروفورز بر روی ژل آگارز یک درصد (شکل ۲) و دستگاه بیوفتومتر (ساخت شرکت اپندورف) استفاده گردید و تعیین ژنوتیپ نمونه‌ها در مورد پلی‌مورفیسم TaqIA (rs1800497) توسط روش RFLP-PCR و آنزیم برش‌گر TaqI انجام شد. پرایمر پیش رو 5′-CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA-3′ و پرایمر پس رو 5′-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA-3′ بود(۲۰). برای PCR از دستگاه ترموسایکلر (ساخت شرکت اپندورف) استفاده شد. سپس ۳۵ چرخه واکنش زنجیره‌ای پلی مراز شامل مرحله واسرشتگی در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و مرحله گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و در پایان مرحله گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه صورت گرفت. پس از PCR، نمونه‌ها بر روی ژل آگارز ۲ درصد برده شد، رنگ آمیزی از طریق اتیدیوم بروماید صورت گرفت و باند ۳۱۰ جفت بازی که همان قطعه تکثیر شده در PCR می‌باشد، توسط دستگاه ژل داک (ساخت شرکتGENE FLASH) مشاهده گردید(شکل ۳).



شکل ۲. تصویر ژل آگارز یک درصد از نمونه های DNA استخراج شده

شکل ۳.تصویر ژل آگارز دو درصد محصول PCR

سپس هضم آنزیمی نمونه‌ها توسط آنزیم برش‌گر TaqI و طبق پروتکل شرکت بیوساینس جنا آلمان در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد. در نهایت نمونه‌ها پس از RFLP بر روی ژل آگارز دو درصد برده شد و نوع آلل و ژنوتیپ تعیین گردید(شکل ۴).



شکل ۴. تصویر ژل آگارز دو درصد پس از RFLP و تعیین ژنوتیپ نمونه ها
باندهای مربوط به قطعه موردنظر در این شکل در ردیف های ۱ تا ۴ مشخص شده است. ردیف ۱ برش خورده و دارای ژنوتیپ CC با اندازه باند 130bp+180bp می باشد، ردیف ۲ برش نخورده و دارای ژنوتیپ TT با اندازه باند 310bp می باشد، ردیف های ۲ و ۳ دارای ژنوتیپ CT و شامل ۳ باند با اندازه های 310bp و 130bp+180bp می باشند.

در صورتی که فرد در مورد پلی‌مورفیسم TaqIA آلل T را داشته باشد، آنزیم برش‌گر جایگاه خود را شناسایی نکرده و یک قطعه ۳۱۰ جفت بازی مشاهده می‌شود و در صورتی که آلل C را داشته باشد، آنزیم برش‌گر عمل کرده و هضم انجام خواهد شد و به این صورت دو قطعه ۱۸۰ و ۱۳۰ جفت بازی بر روی ژل مشاهده می‌گردد. نتایج حاصل از این پژوهش با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ و با به کارگیری روش‌های آماری کای مربع (X^2) و رگرسیون لجستیک با در نظر گرفتن مقدار p کوچک‌تر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری و محاسبه نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان (CI) ۹۵ درصد مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین سنی دو گروه معتاد و کنترل از طریق آزمون تی نمونه‌های مستقل بررسی گردید. این تست تفاوت معنی‌داری را میان دو گروه ذکر شده نشان نداد (p=۰/۵۴۸). بنابراین دو گروه معتاد و کنترل از نظر سن با یکدیگر هم‌خوانی داشتند.

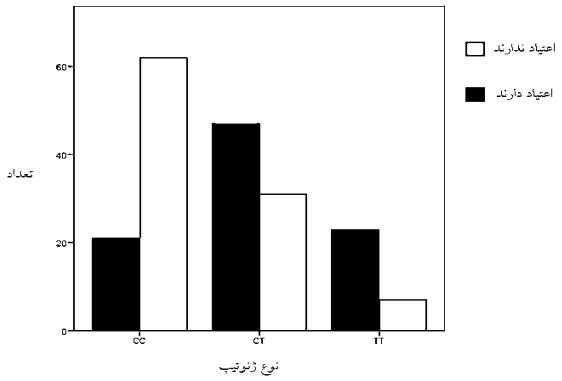
در رابطه با پلی‌مورفیسم بررسی شده فراوانی آلل T در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل و فراوانی آلل C در گروه کنترل بیشتر از گروه بیمار محاسبه شد(p<۰/۰۰۱)(جدول ۱). فراوانی ژنوتیپ CC در گروه کنترل بیشتر از گروه بیمار و فراوانی ژنوتیپ TT در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل به دست آمد(p<۰/۰۰۱)(جدول ۲). بنابراین بررسی‌های آماری نشان داد بین دو گروه بیمار و کنترل از لحاظ ژنوتیپی و آللی تفاوت معنی‌داری وجود دارد. افزایش خطر استعداد ابتلا به اعتیاد در دو ژنوتیپ TT و CT نسبت به ژنوتیپ CC به ترتیب نسبت شانس ۹/۷ و ۲/۱۷ را نشان داد (جدول ۲ و نمودار ۱).

جدول ۱. فراوانی آللی پلی مورفیسم rs1800497 (C/T) در دو گروه معتاد و کنترل

ردیف	نوع آلل در محل پلی مورفیسم	فراوانی آللی در ۹۱ فرد بیمار	فراوانی آللی در ۱۰۰ فرد کنترل	Sig
۱	C	۰/۴۹	۰/۷۷۵	<۰/۰۰۱
۲	T	۰/۵۱	۰/۲۲۵	

جدول ۲. توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم rs1800497 (C/T) در دو گروه معتاد و کنترل

ردیف	نوع ژنوتیپ در محل پلی مورفیسم	تعداد و درصد در ۹۱ فرد بیمار	تعداد و درصد در ۱۰۰ فرد کنترل	p	نسبت شانس	CI=%95 بالا- پایین
۱	CC	۲۱(۲۳/۱٪)	۶۲ (٪۶۲)	<۰/۰۰۱		
۲	CT	۴۷ (۵۱/۶٪)	۳۱ (٪۳۱)		۲/۱۷	۰/۸۳-۵/۶۶
۳	TT	۲۳ (۲۵/۳٪)	۷ (٪۷)		۹/۷	۳/۶۴-۲۵/۸۵
۴	جمع	۹۱ (۱۰۰٪)	۱۰۰ (٪۱۰۰)			



نمودار ۱. فراوانی ژنوتیپی rs1800497 (C/T) در دو گروه معتاد و کنترل

بین دو گروه از نظر وضعیت شغلی(p<۰/۰۰۱)، سطح تحصیلات(p<۰/۰۰۱) و وضعیت تأهل(p<۰/۰۰۱) تفاوت معنی‌داری یافت شد(جدول ۳). هم‌چنین بررسی‌های آماری نشان داد که بین پلی‌مورفیسم موردنظر و وضعیت‌های تأهل، تحصیلات و شغل ارتباط معنی‌داری وجود دارد(p<۰/۰۰۱) (جدول ۴، ۵ و ۶).

جدول ۳. بررسی وضعیت شغلی، تأهل و تحصیلات در دو گروه بیمار معتاد و کنترل

متغیرها	p	df	X^2
وضعیت شغلی	<۰/۰۰۱	۲	۲۵/۵۰۵
وضعیت تأهل	<۰/۰۰۱	۲	۳۸/۰۹
سطح تحصیلات	<۰/۰۰۱	۲	۹۰/۵۵

جدول ۴. بررسی ارتباط بین توزیع ژنوتیپی و فراوانی آللی پلی مورفیسم rs1800497 (C/T) با وضعیت تأهل

ردیف	نوع ژنوتیپ در محل پلی مورفیسم	وضعیت تأهل			p	df	X^2
		مجرد	متأهل	متارکه			
۱	CC	۲۹ (۴۱/۴٪)	۴۸ (۴۸٪)	۶ (۲۸/۶٪)	۰/۰۲۲	۴	۱۱
۲	CT	۳۴ (۴۸/۶٪)	۳۷ (۳۷٪)	۷ (۳۳/۳٪)			
۳	TT	۷ (۱۰٪)	۱۵ (۱۵٪)	۸ (۳۸/۱٪)			
۴	C	۰/۶۶	۰/۶۶	۰/۴۵			
۵	T	۰/۳۴	۰/۳۳	۰/۵۵	<۰/۰۰۱	۲	۳۰

جدول ۵. بررسی ارتباط توزیع ژنوتیپی و فراوانی آللی پلی مورفیسم rs1800497 (C/T) با وضعیت شغلی

ردیف	نوع ژنوتیپ در محل پلی مورفیسم	وضعیت شغلی			p	df	X^2
		بیکار	آزاد	کارمند			
۱	CC	۶ (۴۶/۱۵٪)	۳۹ (۳۹٪)	۱۳ (۲۸/۶٪)	۰/۰۰۴	۶	۱۹
۲	CT	۶ (۴۶/۱۵٪)	۵۷ (۵۷٪)	۸ (۶۱/۹٪)			
۳	TT	۱ (۷/۷٪)	۲۴ (۲۴٪)	۳ (۱۴/۳٪)			
۴	C	۰/۶۹	۰/۵۶	۰/۷۱	<۰/۰۰۱	۳	۴۷
۵	T	۰/۳۱	۰/۴۴	۰/۲۹			

جدول ۶. بررسی ارتباط توزیع ژنوتیپی و فراوانی آللی پلی مورفیسم پلی مورفیسم rs1800497 (C/T) با وضعیت تحصیلات

ردیف	نوع ژنوتیپ در محل پلی مورفیسم	وضعیت تحصیلات			p	df	X^2
		سیکل	دیپلم	دانشگاهی			
۱	CC	۳۵ (۳۲/۴٪)	۲۴ (۵۵/۸٪)	۲۴ (۶۰٪)	۰/۰۰۲	۴	۱۶
۲	CT	۴۸ (۴۴/۴٪)	۱۷ (۳۹/۵٪)	۱۳ (۳۲/۵٪)			
۳	TT	۲۵ (۲۳/۱۵٪)	۲ (۴/۶٪)	۳ (۷/۵٪)			
۴	C	۰/۵۴	۰/۷۵	۰/۷۶	<۰/۰۰۱	۲	۵۹
۵	T	۰/۴۵	۰/۲۴	۰/۲۴			

بحث

نتایج به دست آمده در این تحقیق نشان داد که فراوانی آلل T پلی‌مورفیسم rs1800497 در گروه بیمار بیشتر از گروه کنترل و فراوانی آلل C نیز در گروه کنترل بیشتر از گروه بیمار می‌باشد. آزمون آماری کای مربع نیز نشان داد که در فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs1800497 در دو گروه بیمار و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده شده است(SNP:C/T،p<۰/۰۰۱). هم‌چنین در بررسی آماری رگرسیون لجستیک نیز مشخص شد که این ژن با اعتیاد ارتباط دارد و ژنوتیپ TT احتمال خطر بیماری اعتیاد را افزایش می‌دهد. ولی ژنوتیپ CT این احتمال خطر را افزایش نمی‌دهد. بنابر این می‌توان گفت آلل C احتمال خطر بیماری را کاهش می‌دهد و نقش حفاظتی در مورد بیماری دارد. نتیجه آماری کای اسکوئر و رگرسیون لجستیک یکدیگر را تصدیق کردند.

طی مطالعاتی که توسط تامسون و همکاران(۲۱) و صورت گرفت نتیجه گرفته شد که پلی‌مورفیسم TaqIA روی غلظت گیرنده دوپامین D2 تأثیر می‌گذارد و آلل A1(T) این پلی‌مورفیسم با مقادیر پایین‌تر گیرنده دوپامین D2 ارتباط دارد. از این رو این قبیل تحقیقات زمینه ساز مطالعات بعدی در ارتباط با نقش این پلی‌مورفیسم در بیماری‌های مرتبط با سیستم دوپامینرژیک مانند اعتیاد گردید. با توجه به این که اعتیاد سیستم دوپامینی را درگیر می‌کند و موجب افزایش دوپامین مزولیمبیک می‌گردد، می‌توان گفت در افرادی که غلظت گیرنده‌های دوپامین پایین می‌باشد تمایل بیشتری برای افزایش دوپامین به واسطه‌ای سایر عوامل محیطی از جمله مواد اعتیادآور وجود دارد، بنابراین افراد دارای آلل A1 پلی‌مورفیسم TaqIA شامل مقادیر کمتر گیرنده دوپامین D2 می‌باشند، در نتیجه برای این که دوپامین را افزایش دهند نسبت به سایر افراد برای اعتیاد مستعدتر می‌باشند. با توجه به فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی به دست آمده و بررسی‌های آماری انجام شده در این پژوهش، نتایج مطالعه ما در رابطه با نقش پلی‌مورفیسم rs1800497 در اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین با نتایج تحقیق شاه مراد قلی نجف آبادی و همکاران که پلی‌مورفیسم TaqIA را در اعتیاد به تریاک بررسی کردند(۲۲)، هم‌چنین با تحقیق کوبوس و همکاران(۲۳) و ورزکی و همکاران (۹) که این بررسی را در اعتیاد به هروئین انجام دادند و نیر با تحقیق سینگ و همکاران(۲۴) و میگ نینی و همکاران(۲۵) که روی رابطه این پلی‌مورفیسم و اعتیاد به الکل مطالعه کردند(۲۵) هم‌خوانی داشت، با این تفاوت که نتایج ما حتی نسبت به نتایج مطالعات گفته شده در بالا معنی‌دار تر بود؛ یعنی به طور کلی تفاوت بین فراوانی ژنوتیپی و آللی در دو گروه بیمار و کنترل در تحقیق حاضر عدد بیشتری را نشان می داد. البته در مطالعات پیشین نوع ماده اعتیادآوری که در رابطه با پلی‌مورفیسم rs1800497 بررسی شد نسبت به مطالعه حاضر متفاوت بوده و تاکنون مطالعه‌ای در مورد نقش این پلی‌مورفیسم در اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین به طور هم‌زمان و همین طور مت آمفتامین به طور تنها صورت نگرفته است. نتایج به دست آمده در این مطالعه با تحقیقات فرناندز کاستیلو و همکاران(۲۶) که پلی‌مورفیسم TaqIA را در اعتیاد به کوکائین بررسی کردند و نیز با تحقیق بلتران و همکاران(۲۷) که روی ارتباط این پلی‌مورفیسم و اعتیاد به هروئین یا کوکائین مطالعه کردند و هم‌چنین با تحقیق چن و همکاران (۲۸) و همین طور دوباشی و همکاران که این پلی‌مورفیسم را در اعتیاد به الکل بررسی کردند هم خوانی نداشت، یعنی در این مطالعات تفاوت معنی‌داری از نظر توزیع ژنوتیپی بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد که علت آن می‌تواند تفاوت نژادی و جغرافیایی باشد.

بنابراین طبق مطالعه حاضر می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که پلی‌مورفیسم TaqIA با اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین ارتباط دارد، به طوری که آلل T(A1) در افرادی که اعتیاد داشتند نسبت به افراد کنترل بیشتر بود. از این رو آلل T با اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین ارتباط دارد و خطر اعتیاد را در فرد افزایش می‌دهد. علاوه بر این می‌توان چنین بیان کرد که آلل C(A2) نیز نقش محافظتی در برابر اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین دارد، یعنی افراد با این نوع آلل در

برابر اعتیاد محافظت می‌شوند. فراوانی این نوع آلل در افراد کنترل در مقایسه با افراد بیمار بسیار بیشتر بود. هم‌چنین این مطالعه نشان داد که بین سطح تحصیلات در دو گروه بیمار و کنترل تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد($p<۰/۰۰۱$) که در مطالعه بلتران و همکاران(۲۷) نیز چنین نتیجه‌ای به دست آمد، به این صورت که افراد گروه معتاد دارای تحصیلات پایین و افراد گروه کنترل دارای تحصیلات بالاتر بودند. این مسئله نشان می‌دهد که سطح تحصیلات بالاتر نیز به نوبه خود می‌تواند احتمال اعتیاد را در فرد کاهش دهد. در نتایج این مطالعه بین وضعیت تأهل در دو گروه بیمار و کنترل تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد($p<۰/۰۰۱$) که با مطالعه بلتران و همکاران(۲۷) نیز هم‌خوانی دارد. به این صورت که افراد گروه معتاد بیشتر وضعیت مجرد و حالت متارکه دارند، در حالی که افراد گروه کنترل بیشتر متأهل هستند. بنابراین می‌توان گفت تأهل احتمال اعتیاد را در فرد کاهش می‌دهد. هم‌چنین بررسی‌های این پژوهش نشان داد که بین وضعیت شغلی در دو گروه بیمار و کنترل تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده شده است($p<۰/۰۰۱$)، به طوری که در افراد دارای وضعیت شغلی مطلوب، احتمال اعتیاد کمتر است.

هم‌چنین در مطالعه حاضر مشخص شد که بین وضعیت‌های تحصیلات، تأهل و شغل با پلی‌مورفیسم مورد نظر ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد($p<۰/۰۰۱$). به این ترتیب که افراد با آلل T دارای وضعیت تحصیلات پایین‌تر نسبت به افراد دارای آلل C هستند، به علاوه، وضعیت متارکه در افراد با آلل T بیشتر مشاهده شده است و شغل کارمندی هم در افراد با آلل C بیشتر از افراد با آلل T می‌باشد.

نتیجه‌گیری

اعتیاد یک بیماری چند عاملی است که حاصل برهم کنش عوامل محیطی، فیزیولوژیکی و ژنتیکی می‌باشد. به طور کلی این پژوهش نیز تأییدی بر چند عاملی بودن اعتیاد می‌باشد، زیرا مشخص کرد که عواملی مانند سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، وضعیت شغلی و همین‌طور عامل ژنتیکی در اعتیاد نقش دارند. این مطالعه مورد–شاهدی نشان داد که پلی‌مورفیسم TaqIA (rs1800497) ژن ANKK1 به عنوان یک مارکر ژنتیکی برای اعتیاد به هروئین و مت آمفتامین در استان مرکزی می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک می‌باشد. بدین وسیله از دبیرخانه شورای هماهنگی مبارزه با مواد مخدر استان مرکزی، مدیریت و کارکنان محترم مرکز انتقال خون استان مرکزی، کمپ ابراهیم آباد و تمام بیماران و افراد کنترل شرکت کننده در این پژوهش صمیمانه سپاس‌گزاری می‌نماییم.

منابع

1. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. Nature Reviews Genetics. 2005;6(7):521-32.
2. Yuferov V, Levran O, Proudnikov D, Nielsen DA, Kreek MJ. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010; 1187(1):184-207.
3. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, Laforge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. Pharmacological reviews. 2005; 57(1):1-26.
4. Hall FS, Drgonova J, Jain S, Uhl GR. Implications of genome wide association studies for addiction: are our a priori assumptions all wrong? Pharmacology & therapeutics. 2013; 140(3): 267-79.
5. Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23. 1. Human mutation. 2004; 23(6):540-5.
6. Meylan E, Tschopp J. The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress. Trends in biochemical sciences. 2005; 30(3):151-9.

7. Bontempi S, Fiorentini C, Busi C, Guerra N, Spano P, Missale C. Identification and characterization of two nuclear factor-κB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. Endocrinology. 2007; 148(5):2563-70.
8. Fiorentini C, Guerra N, Facchetti M, Finardi A, Tiberio L, Schiaffonati L, et al. Nerve growth factor regulates dopamine D2 receptor expression in prolactinoma cell lines via p75NGFR-mediated activation of nuclear factor-κB. Molecular Endocrinology. 2002; 16(2): 353-66.
9. Vereczkei A, Demetrovics Z, Szekely A, Sarkozy P, Antal P, Szilagyi A, et al. Multivariate analysis of dopaminergic gene variants as risk factors of heroin dependence. PLoS ONE. 2013; 8(6):e66592.
10. Epps C, Wright EL. The genetic basis of addiction. Perioperative Addiction: Springer; 2012. p. 35-50.
11. Noble EP. The D 2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. Alcohol. 1998; 16(1):33-45.
12. Hallikainen T, Hietala J, Kauhanen J, Pohjalainen T, Syvälahti E, Salonen J, et al. Ethanol consumption and DRD2 gene TaqI a polymorphism among socially drinking males. American Journal of Medical Genetics Part A. 2003; 119(2):152-5.
13. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2003;116(1):103-25.
14. Lawford BR, Young RM, Noble EP, Sargent J, Rowell J, Shadforth S, et al. The D2 dopamine receptor A1 allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. American journal of medical genetics. 2000; 96(5):592-8.
15. Noble EP, Blum K, Khalsa ME, Ritchie T, Montgomery A, Wood RC, et al. Allelic association of the D 2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. Drug and alcohol dependence. 1993; 33(3):271-85.
16. Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. D 2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. Biological psychiatry. 1996; 40(8):776-84.
17. O'Hara B, Smith S, Bird G, Persico A, Suarez B, Cutting G, et al. Dopamine D2 receptor RFLPs, haplotypes and their association with substance use in black and Caucasian research volunteers. Human heredity. 1993;43(4):209-18.
18. Comings DE, Muhleman D, Ahn C, Gysin R, Flanagan SD. The dopamine D 2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. Drug and alcohol dependence. 1994; 34(3):175-80.
19. Ucht M, Rosskopf D. Comment on "Genetically Determined Differences in Learning from Errors". SCIENCE, 2008. 321:200-1.
20. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic acids research. 1988; 16(3):1215.
21. Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, 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.
22. Najafabadi MS, Ohadi M, Joghataie MT, Valaie F, Riazalhosseini Y, Mostafavi H, et al. Association between the DRD2 A1 allele and opium addiction in the Iranian population. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. 2005; 134(1):39-41.
23. De los Cobos JP, Baiget M, Trujols J, Sinol N, Volpini V, Banuls E, et al. Allelic and genotypic associations of DRD2 Taq IA polymorphism with heroin dependence in Spanish subjects: a case control study. Behavioral and Brain Functions. 2007;3(1):1-2.
24. Singh HS, Ghosh PK, Saraswathy KN. DRD2 and ANKK1 Gene Polymorphisms and Alcohol Dependence: A Case–Control Study among a Mendelian Population of East Asian Ancestry. Alcohol and alcoholism. 2013; 48(4): 409-14.
25. Mignini F, Napolioni V, Codazzo C, Carpi FM, Vitali M, Romeo M, et al. DRD2/ANKK1 TaqIA and SLC6A3 VNTR polymorphisms in alcohol dependence: Association and gene–gene

interaction study in a population of Central Italy. Neuroscience letters. 2012; 522(2):103-7.
26. Fernandez-Castillo N, Ribases M, Roncero C, Casas M, Gonzalvo B, Cormand B. Association study between the DAT1, DBH and DRD2 genes and cocaine dependence in a Spanish sample. Psychiatric genetics. 2010; 20(6): 317-20.
27. Isaza C, Henao J, Beltrán L, Porras L, Gonzalez M, Cruz R, et al. Genetic variants associated with addictive behavior in Colombian addicted and non-addicted to heroin or cocaine. Colombia Médica. 2013; 44(1):19-25.
28. Chen CH, Chien SH, Hwu HG. Lack of Association Between TaqI A1 Allele of Dopamine D2 Receptor Gene and Alcohol-Use Disorders in Atayal Natives of Taiwan. Medical Genetics. 1996; 67(5):488-90.
29. Dobashi I, Inada T, Hadano K. Alcoholism and gene polymorphisms related to central dopaminergic transmission in the Japanese population. Psychiatric genetics. 1997; 7(2):87-92.