

# A DOPAMINERG RENDSZER GENETIKAI POLIMORFIZMUSAINAK SZEREPE HEROINFÜGGÉSBEN

VERECZKEI ANDREA, SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA, BARTA CSABA

Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A heroinfüggőség komplex öröklődésű jelleg, melynek kialakulásában környezeti és genetikai faktorok egyaránt szerepet játszanak. Jelen összefoglalóban a függőség kialakulását esetlegesen befolyásoló genetikai rizikófaktorokat mutatjuk be, ezen belül elsősorban az agyi jutalmazási (reward) rendszerhez kapcsolódó dopaminerg gének szerepét tekintjük át. Ezzel összefüggésben az eddigi irodalmi adatok alapján a dopamin D2-es és D4-es receptor, a dopamin transzporter, illetve a katekol-O-metiltranszferáz génjének jelentőségét vizsgáltuk meg a heroinfüggőség kialakulásában. A kutatási eredmények azt mutatják, hogy a leggyakrabban vizsgált dopamin D2-es receptor gén egyes polimorfizmusai erős asszociációt mutatnak a heroinfüggőséggel. A dopamin D4-es receptor és a katekol-O-metiltranszferáz gén esetében is találtak összefüggéseket a betegséggel, azonban az eredmények elég ellentmondásosak. A dopamin transzporter esetében mindeztáig kevés vizsgálatot végeztek, szignifikáns eredményre nem jutottak, így további, nagy esetszámmal végzett, átfogó vizsgálatokra lenne szükség az ellentmondások feloldásához és a betegség kialakulásának jobb megértéséhez.

**KULCSSZAVAK:** heroinfüggőség, jutalmazási rendszer, reward, dopamin, DAT, COMT, kandidáns gén, asszociáció

## THE ROLE OF GENETIC VARIANTS OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM IN HEROIN DEPENDENCE

Heroin dependence is a disorder with complex inheritance. It is influenced by multiple genetic and environmental factors. This paper gives an overview on the specific risk factors in the background of heroin addiction, especially within the dopaminergic system, which is one of the most important components of the brain's reward system. In connection with the development of heroin addiction the role of the dopamine D2 and D4 receptors, the dopamine transporter and the catechol-O-methyltransferase genes is discussed. Certain polymorphisms of the most extensively studied dopamine D2 receptor gene show strong association with heroin dependence. Dopamine D4 receptor and catechol-O-methyltransferase genes are also associated with the disease, but some results are still controversial. Only few studies have been done in association with the dopamine transporter gene and substance misuse and no convincing results have been found. To unravel the contradictions and better understand the pathogenesis of the disease more research needs to be conducted.

**KEYWORDS:** heroin dependence, addiction, reward system, dopamine, DAT, COMT, candidate gene, association

## BEVEZETÉS

A kábítószer-függőség napjaink legégetőbb társadalmi problémái közé tartozik. A pszichogenetika tárgykörében vizsgált egyéb betegségekhez hasonlóan elfogadott az a nézet, amely szerint a kábítószer-függőség kialakulásában a környezeti hatások mellett számos genetikai tényező is szerepet játszik, és ezek interakciói befolyásolják a fenotípus kialakulását. A betegség kutatásában az egyik

legfontosabb módszer az öröklődés-vizsgálat. Az örökölhetőség (heritabilitás) egy egyéni környezetben élő populációban fellelhető varianciára ad becslést, amely – szemben a környezeti faktorokkal – megmagyarázható a genetika határain belül, s a populáció egészére, nem pedig az egyes egyedekre vonatkozik. Ezzel szemben a molekuláris genetika az egyes egyedek genetikai anyagának vizsgálata során igyekszik felderíteni a kandidáns

géneket. Klasszikus genetikai tanulmányok (család-, iker- és adoptációs vizsgálatok) alapján az öröklött faktorok szerepe az addikció kialakulásában 40-60%-ra tehető (Uhl és mtsai, 2002).

Az egyedi genetikai faktorok azonosítására használt leggyakoribb módszer a kandidáns gének asszociáció vizsgálata. A cél a választott gének egyes változatainak és a fenotípus, jelen esetben a heroinfüggőség kapcsolatának statisztikai összehasonlítása. Kandidáns génként olyan fehérjék génjeit vizsgálják, amelyek szerepet játszhatnak a fenotípusos jelleg, a betegség kialakulásában.

A legerősebb egyedi genetikai hatást a kábítószerek közül a heroin háttérben feltételezik. A dopaminerg rendszer az egyik leginkább kutatott terület, mivel ezt tartják felelősnek az agy jutalmazó és önmegerősítő mechanizmusáért (Everitt és mtsai, 1999). A dopamin különböző drogok használatakor szabadul fel a limbikus rendszer részét képező nucleus accumbensben, így a nikotin, a kokain, a kannabisz és az ópium hatására egyaránt. Az önmegerősítő rendszer működéséért többek között a dopamin receptorokat tartják felelősnek, így ez a terület erősen kutatottá vált. A dopamin receptorokat két típusba sorolják az adenilát cikláza gyakorolt hatásuk alapján. A D1-szerű receptorok (D1-es és D5-ös) növelik, míg a D2-szerűek (D2-es, D3-as és D4-es) csökkentik az intracelluláris cAMP-szintet. Az emberi dopamin receptorok mindegyikének számos genetikai variánsa létezik, közülük a D4-es receptor (DRD4) rendelkezik a legtöbb változattal (Missale és mtsai 1998).

## DOPAMIN D2-ES RECEPTOR

A dopamin D2-es receptort széles körben, többféle fenotípussal kapcsolatban is vizsgálták, mint az alkoholizmus (Blum és mtsai, 1990), a szerhasználati zavar (substance use disorder, SUD) vagy a nikotinfüggőség. A leggyakrabban vizsgált polimorfizmusa a TaqIA restrikciós fragment hosszúság polimorfizmus (RFLP) (rs1800497), melyet a D2 receptor sűrűség-csökkenésével hoznak kapcsolatba (Noble és mtsai, 1991; Thompson és mtsai 1997), habár ez az elmélet nem egyértelműen elfogadott (Laruelle és mtsai, 1998); illetve a TaqIB (rs1079597) és a TaqID (rs1800498) SNP (egy-pontos nukleotid variáció) polimorfizmusok. A csökkent D2 receptorkoncentrációval hozzák kapcsolatba a Reward Deficiency Syndrome-t (jutalmazási hiány szindróma) (Comings és mtsai, 2000), melynek lényege, hogy a csökkent agyi

dopaminreceptor-koncentráció gyengébb jutalomérzethez vezet, melyet a betegek kompenzálni igyekeznek (pl. szerencsejátékkal, alkohollal, kábítószerrel), ezáltal növelve a dopaminszintet.

A TaqIA RFLP mintegy 10 kilobázis távolságra található a DRD2 receptor géntől, ezáltal egy másik kódoló régióba vagy egy szabályozó régióba eshet bele a DRD2-n kívül. Az utóbbi évek munkájának eredményeképpen egy új kináz gént azonosítottak ezen a kromoszómaszakaszon (Neville és mtsai, 2004), ANKK1-nek nevezték el (ankyrin repeat and kinase domain containing 1), amely kis mennyiségben kifejeződik a placentában és gerincvelő RNS-ben. Az enzim a szerin/threonin kinázok családjába tartozik és egy erősen homológ N-terminális doménnel rendelkezik (Manning és mtsai, 2002). Habár C-terminálisuk különböznek, ezen proteincsalád RIP kinázokat tartalmaz (RIP kináz 1-4: receptor-interacting protein kinases), amelyek az MTSAI,- $\kappa$ B transzkripciós faktor aktiválásában vesznek részt (Meylan, Tschopp, 2005). Az ANKK1 igen hasonló a RIPK4-hez, nemcsak az N-terminálisukat, hanem a C-terminálisukat tekintve is. Hasonlóságuk ellenére azonban jelenleg úgy tűnik, hogy az ANKK1 egy negatív regulátora az NF- $\kappa$ B-nak, így feltételezhetően biológiai funkciója eltér a RIPK4-tól (Huang és mtsai, 2009). Ez a géntermék a fehérjék egy olyan kiterjedt családjának a tagja, amely jelátviteli utakban játszik szerepet. A DRD2 TaqIA polimorfizmus egy aminosav cserét okoz az ANKK1 génen belül (Glu713Lys), amely a szubsztitúció specifikusságát befolyásolhatja. Amennyiben ez így van, akkor az ANKK1 aktivitásában bekövetkező változások alternatív magyarázatot adhatnak a korábban leírt asszociációra a DRD2 TaqIA RFLP és a neuropszichiátriai betegségek, mint pl. a függőség között.

Az irodalomban a még DRD2 polimorfizmusként számon tartott TaqIA SNP C és T allélokot hordozott, míg ez az ANKK1-es génben, annak elentétes orientációja miatt A, illetve G allélra változott. Mivel a jelenlegi tudásunk szerint tehát az ANKK1-es gén tartalmazza a TaqIA polimorfizmust, ezért feltételezhető valamiféle kapcsolat a két gén között. Gelernter és mtsai két vizsgálatot végeztek, amelyben a 11-es kromoszóma DRD2-t és ANKK1-es gént is tartalmazó szakaszát vizsgálták nikotin- és alkoholfüggők esetében (Gelernter és mtsai, 2006, 2007). A DRD2 pszichogenetikai jelentősége jól ismert. Gelernter és mtsai vizsgálatukban a gén több variánsát is vizsgálták,

köztük az ANKK1-es génbe tartozó TaqIA polimorfizmust is, ám nem találtak kapcsolatot a nikotinfüggőséggel. Ezzel kapcsolatban más munkacsoportok is számos vizsgálatot végeztek, ám az eredmények nem egyértelműek. Egyesek találtak összefüggést a betegséggel (Anokhin és mtsai, 1999; Cinciripini és mtsai, 2004; Comings és mtsai, 1996; Erblich és mtsai, 2004), mások viszont nem (Bierut és mtsai, 2000; Johnstone és mtsai, 2004; Singleton és mtsai, 1998). Korábban is tanulmányozták már a TaqIA variánst, de akkor sem találtak összefüggést, sem alkohol-, sem drogfüggőséggel (Gelernter és mtsai, 1991, 1999), habár 2006-os vizsgálatukban azt találták, hogy ez a marker genetikai kapcsoltságban van olyan variánsokkal (rs4938015, rs11604671 – ANKK1), amelyek összefüggésben állnak a nikotinfüggőséggel. Egy korábbi vizsgálat a heroinfüggőséggel kapcsolatban talált erős haplotípus összefüggést az rs1800497 variánssal (Xu és mtsai, 2004), de mivel ebbe a vizsgálatba nem vontak bele ANKK1-es és a szintén szomszédos TTC12-es (tetratricopeptide repeat domain 12) variánsokat, így kérdéses, hogy a lókuszt többi variánsa okozta-e a megfigyelt összefüggést, vagy maga a DRD2 a fontos egyes populációkban, vagy egyes szerhasználati zavarok esetén. Gelernter és mtsai. alkoholfüggőségben is megnézték a lehetséges géncapcsolatokat. Hogy a korábban a DRD2 és az alkoholfüggőség közti ellentmondásos eredményeket feloldják, egy kiterjedtebb genomikus régiót vizsgáltak az ANKK1, a DRD2, az NCAM1 és a TTC12 gén bevonásával. Habár a TaqIA polimorfizmus kapcsolatát az alkoholizmussal már közel 20 éve leírták (Blum és mtsai, 1990), az eredmények a mai napig ellentmondásosak. Gelernter és mtsai. szintén nem találtak szignifikáns összefüggést.

Huang és mtsai a dopamin D2-es receptor gén és a vele szomszédos ANKK1-es gén különböző polimorfizmusait vizsgálták a nikotinfüggőséggel kapcsolatban (Huang és mtsai, 2009). A TaqIA polimorfizmus kezdeti szignifikanciáját elveszítette a többszörös tesztelés miatt alkalmazott korrekció után, ami egy gyenge asszociációt feltételez a DRD2 és a nikotinfüggőség között. Ezzel szemben az ANKK1-es gén rs2734849 SNP polimorfizmusa a korrekció után is szignifikáns maradt. Ezen variáns egy aminosav cserét okoz (arginin-hisztidin) az ANKK1-es gén C-terminális ankyrin repeat doménjében. Luciferáz assay alkalmazásával Huang és mtsai azt is kimutatták, hogy ezen variáns megváltoztatja az NF- $\kappa$ B regulált gé-

nek expresszióját. Mivel a DRD2 expresszió az NF- $\kappa$ B transzkripció faktor által szabályozott (Bontempi és mtsai, 2007; Fiorentini és mtsai, 2002), ezért feltételezik, hogy ezen ANKK1 variáns indirekt befolyásolhatja a D2 receptor denzitását.

Asszociáció-vizsgálatokat végeztek a Taq polimorfizmusok és a heroinfüggőség lehetséges kapcsolatainak felderítésére. A TaqIA polimorfizmus szerepét már évekkel ezelőtt leírták (Lawford és mtsai, 2000), majd 2004-ben egy meta-analízisben foglalták össze az eredményeket (Young és mtsai, 2004). Ebben az analízisben az akkori eredményeket felhasználva a DRD2 ritkábbik alléljának (A1) és a szerhasználati zavarok az összefüggéseit foglalták össze. A feltételezett kapcsolatot az A1 allél és a pszichiátriai betegségek között mintegy 80 cikkben vizsgálták, mióta Blum és mtsai először leírták 1990-ben. Az összefüggés az A1 allél és a szerhasználati zavar, illetve a csökkent D2 receptorsűrűség között ahhoz a hipotézishez vezetett, hogy a DRD2 jutalmazási vagy megerősítő funkcióval bíró gén (Noble és mtsai, 1998, 2000). Cloninger volt az első, aki meta-analízisben vizsgálta a DRD2 A1 alléljának és az alkoholizmusnak az összefüggéseit (Cloninger és mtsai, 1991). Addig összesen 6 eset-kontroll vizsgálat állt rendelkezésére az analízishez, melyekből szignifikáns asszociációt mutatott ki, habár jelentős eltéréseket fedezett fel a vizsgálatokban. Ezek alapján azt állította, hogy az A1 allél nem az alkoholizmus kiváltó oka, de hatása van a betegséget kialakító tényezőkre. Ezzel ellentétben Gelernter és mtsai nem találtak szignifikáns összefüggést (Gelernter és mtsai, 1993). Pato és mtsai hasonló vizsgálatok alapján végeztek meta-analízist és szignifikánsan nagyobb volt az alkoholizmus előfordulása azok esetében, akik A1 allélt hordoztak, ezen allél pedig az alkoholfüggőség súlyosságával is asszociációt mutatott (Pato és mtsai, 1993). Uhl és mtsai 9 vizsgálatot feldolgozó analízisükben az A1 allél és a droghasználat között mutattak ki hasonló eredményeket (Uhl és mtsai, 1993). Noble egy nagy statisztikai erővel bíró meta-analízist készített, amelybe csak kaukázusi személyeket vont be, hogy a populáció sztratifikációból adódó téves következtetéseket kizárhassa. Az A1 allél gyakoriságát vizsgálta mintegy 1800 beteg és 1500 kontroll személy mintáinak felhasználásával. Az A1 allél szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordult elő az alkoholisták körében (Noble és mtsai, 2003). Noble ezen belül 6 tanulmány alap-

ján megvizsgálta az A1 allél és a droghasználat közti összefüggést is, amelyből az derült ki, hogy a droghasználók között magasabb volt az allél gyakorisága, mint a kontroll minták esetében.

Young és mtsai 55 vizsgálat eredményeit dolgozták fel meta-analízisükben, arra keresve a választ, hogy az DRD2 A1 allél és a szerhasználat között milyen összefüggés lehetséges. Az eredmények megerősítették azt a megállapítást, hogy az A1 allél markere a szerhasználatnak, és részben markere a súlyos szerhasználati zavarnak. A statisztikai erő itt meglehetősen magas volt, hiszen mintegy 10000 személy mintáját használták fel, ezért ez egy robosztus meta-analízisnek tekinthető.

Egy 2007-es spanyol vizsgálat (de los Cobos és mtsai, 2007) az egyik legfrissebb eredmény ezen a területen, melyben a TaqIA polimorfizmus és a heroinfüggőség közti lehetséges kapcsolatot elemezték. A minták metadon kezelt függőktől származtak, akik elsődleges kábítószerüknek a heroint jelölték meg. A metadon egy szintetikus opiát, amelyet a kábítószer fogyasztók elvonási tüneteinek enyhítésére, illetve ártalomcsökkentésre használnak. A vizsgált személyek a heroin mellett egyéb, nem-opioid anyagokat is használtak, ezeket azonban nem zárták ki a vizsgálatból, mert a DRD2 potenciálisan nem-specifikus genetikai faktora a kábítószer-használatnak, illetve függőségnek. Ez az eset-kontroll vizsgálat azt mutatta, hogy a DRD2-nek köze van a heroinfüggőség kialakulásának esélyéhez. Az eredmények alapján az A1A1 genotípus a DRD2 TaqIA polimorfizmusban kapcsolatban áll a heroinfüggőséggel, nemre való tekintet nélkül, míg az A1 allél csak a férfiakban mutatott kapcsolatot.

## A DOPAMIN D4-ES RECEPTOR

A legintenzívebben kutatott gének közé tartozik még a dopamin D4-es (DRD4) receptor gén. Kábítószer-függőséggel kapcsolatos vizsgálatát indokolja, hogy a DRD4 gén polimorfizmusai összefüggenek olyan, a kábítószerfüggőknél gyakran előforduló és a kábítószer-függőségre hajlamosító tényezőkkel, mint az újdonságkeresés vagy az ADHD.

A 4 exont és 3 intront tartalmazó DRD4 gén szabályozó és kódoló szakasza is rendkívül polimorf, ezidáig több mint 90 SNP-t és számos hosszúság polimorfizmust írtak le ebben a régióban. A pszichogenetikában leggyakrabban a 3-as exon VNTR, valamint a feltételezhetően funkcionális

hatású promoter polimorfizmusok (120 bp duplikáció, -616CG, -521CT) szerepét vizsgálják.

A dopamin D4-es receptor gén heroinfüggőségben játszott lehetséges szerepét indokolja az újdonságkereséssel való kapcsolata, amely jelleg magas skálaértéke gyakori a kábítószer-fogyasztóknál. Kapcsolatukat sokféle populáción, többféle polimorfizmus esetében leírták. A leggyakrabban vizsgált variációk a 3-as exon VNTR, a -521 CT SNP és a 120 bp duplikáció. Egy SNP asszociációvizsgálatban (Szilagyi és mtsai, 2005) kapcsolatot találtak a -521 CT polimorfizmus és a heroinfüggőség között. Ugyanezen polimorfizmussal kapcsolatban később más populáción is reprodukálták az eredményeket (Ho és mtsai, 2008). Metamfetamin használók körében Li és mtsai (2004) a DRD4 120 bp VNTR és a 3-as exon VNTR polimorfizmusait vizsgálták, amelyek egyenként nem adtak szignifikáns eredményt, azonban együttes haplotípus vizsgálatuk már értékelhető p-értéket eredményezett. Emellett a később részletezett COMT Val158Met polimorfizmus és a DRD4 3-as exon VNTR együttes hatása is pozitív eredményt hozott, csakúgy mint a Val158Met és a 120 bp duplikáció, ám itt gyenge szignifikanciát kaptak. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy egy additív hatás állhat a háttérben, azaz, hogy több genetikai variáns együttes jelenléte vezethet a metamfetamin-használat kialakulásához.

## A DOPAMIN-TRANZSPORTER (DAT)

A dopamin-transzporter gén az 5-ös kromoszómán helyezkedik el (5p15.3). Feladata a dopamin szinaptikus részből való visszavétele a preszinaptikus neuronba. Itt a neurotranszmitter újra vezikulákba kerül és kész a következő felszabadulásra. A DAT-ot kokain-használattal és függőséggel hozzák kapcsolatba. A kokain hatásmechanizmusának lényege, hogy gátolja a DAT működését, amely így nem képes feladatának elvégzésére és a dopamin felszaporodik a szinaptikus részen, melynek következtében tovább stimulálja a dopamin receptorokat, és ez felelős a drog euforizáló hatásáért. A DAT gén 8-as intron VNTR polimorfizmusával kapcsolatban végeztek asszociációvizsgálatot, s eredményként szignifikáns kapcsolatot találtak a kokainfüggőség és a DAT polimorfizmus között (Guindalini és mtsai, 2006). A 3' VNTR polimorfizmust többek között az ADHD-val (Dresel és mtsai, 2000) és az alkoholizmussal (Ueno és mtsai, 1999) hozták összefüggésbe, és

szignifikáns eredményre jutottak. Heroinfüggőséggel kapcsolatban a DAT-ot ezidáig viszonylag kevés esetben vizsgálták, és szignifikáns eredményt nem kaptak (Gerra és mtsai, 2005).

### A KATEKOL-O-METILTRANSZFERÁZ (COMT)

A katekol-O-metiltranszferáz enzim fontos szerepet játszik a biológiailag aktív vagy toxikus katekolszármazékok metabolizmusában, azáltal, hogy katalizálja egy metil csoport átvitelét az S-adenozil-metioninról (SAM) a katekol vegyület egy hidroxil csoportjára. A dopamin ezen keresztül inaktiválódik, azaz hasonlóan a DAT általi visszavételhez, így is megszűnhet a neurotranszmisszió. A COMT enzim szubsztrátjai közé tartoznak a katekolaminok, melyek többek között az ingerületátvitelben vagy a hormonrendszerben töltenek be fontos szerepet (a dopamin, a noradrenalin és az adrenalin), illetve a katekol-ösztrogének és ezek metabolitjai.

A COMT génről kétféle fehérjetermék íródhat át: egy citoszolban előforduló szolubilis protein, amely leginkább a májban és a vesében fejeződik ki, valamint egy 50 aminosavval hosszabb, membránhoz kötött forma, amelynek az agyban van kiemelt szerepe. A COMT gén a 22-es kromoszómán helyezkedik el (22q11). A COMT enzim az L-dopa és a dopamin centrális és perifériális bontásáért felelős, emiatt igen fontos szerepet tölt be a szinaptikus dopaminszint szabályozásában. Széleskörben vizsgált polimorfizmusa a Val158 Met SNP polimorfizmus (rs4680), amely a 4-es exonban található és egy aminosavcserét okoz, amely funkcionális hatással bír (Mannisto és Kaakola, 1999): a katekolaminok, köztük a dopamin lebontása 3-4-szer gyorsabb a Val allél (nagy aktivitású forma) esetében, mint a Met allélnél (alacsony aktivitású forma).

A COMT szerepét a pszichiátriai betegségekkel kapcsolatban széles körben vizsgálták, de az eredmények a mai napig ellentmondásosak (összefoglaló: Hosak, 2007). Szkizofréniában szenvedő betegek vizsgálata során kapcsolatot találtak a COMT Met allélja és az impulzív agresszió (Strous és mtsai, 2003), illetve a homicid magatartás között (Kotler és mtsai, 1999). Kábítószerrel kapcsolatos vizsgálatokat is végeztek a COMT genetikai variánsaival eset-kontroll módszert felhasználva, ezáltal hasonlítva össze a beteg és egészséges személyek genotípus-gyakoriságait. A korai kutatások során ugyan találtak összefüggést,

de az eredményeket más populációk esetében gyakran nem tudták reprodukálni. Vandenberg és mtsai (1997) a Val allél megnövekedett gyakoriságát figyelték meg a többféle drogot használók körében; Li és mtsai (2004) metamfetamin használók esetén találtak hasonló eredményt. Horowitz és mtsai (2000) egy kis elemszámú ópiát használó mintán mutatták ki ezt az összefüggést, azonban egy nagyobb számú eset-kontroll vizsgálatban már nem sikerült reprodukálniuk az eredményt. Oosterhuis és mtsai (2008) szintén találtak kapcsolatot ópiátfüggőséggel, de csak nők esetében, és ez a szignifikancia a többszörös statisztikai tesztelés miatti korrekció után eltűnt. Ezek az eredmények valószínűsítik a Val allél (nagy aktivitású forma, amely alacsony szinaptikus dopamin-koncentrációban mutatkozik meg) kábító-szer-függőségben betöltött lehetséges szerepét, egyetértésben a jutalmazási hiány szindrómával. Ezzel szemben Lohoff és mtsai (2008) megnövekedett Met allél gyakoriságot találtak kokainhasználók esetében.

### KONKLÚZIÓ

A függőség kialakulásában a környezeti tényezők mellett számos genetikai rizikófaktor azonosítására került sor. Ezek közül az agyi jutalmazási (reward) rendszerhez kapcsolódó dopaminerg gének variánsainak szerepét számos vizsgálattal sikerült alátámasztani heroinfüggőknél. Az eredmények szerint a leggyakrabban vizsgált dopamin D2-es receptor gén egyes polimorfizmusai erős asszociációt mutatnak a heroinfüggőséggel. Számos kutatás a dopamin D4-es receptor és a katekol-O-metiltranszferáz gén esetében is talált összefüggéseket a betegséggel, másoknak azonban nem mindig sikerül megerősíteni az eredményeket. A dopamin transzportert eddig alig vizsgálták heroinfüggőknél, így itt megbízható összefüggésekről még nem lehet beszámolni. Az ellentmondások feloldásához, a betegség pathomechanizmusának jobb megértéséhez, illetve a jövőben esetlegesen a genetikai profil alapján az egyénre szabott terápia meghatározásához további, nagy esetszámmal végzett, átfogó vizsgálatokra lenne szükség.

*Levelezés:*

*Barta Csaba*

*Postai cím: H-1444 Budapest, POB 260  
csaba.barta@eok.sote.hu*

Köszönetnyilvánítás. A jelen összefoglaló az OTKA F46788 számú kutatási támogatás keretében készült.

## IRODALOM

- Anokhin AP, Todorov AA, Madden PA, Grant JD, Heath AC (1999) Brain event-related potentials, dopamine D2 receptor gene polymorphism, and smoking. *Genet Epidemiol* 17, 37–42
- Bierut LJ, Rice JP, Edenberg HJ, Goate A, Foroud T, Cloninger CR et al (2000) Family-based study of the association of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) with habitual smoking. *Am J Med Genet* 90, 299–302
- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jagadeeswaran P, Nogami H, Briggs AH and Cohn JB (1990) Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 263, 2055–2060
- Bontempi S, Fiorentini C, Busi C, Guerra N, Spano P, Missale C (2007) Identification and characterization of two nuclear factor-kappaB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. *Endocrinology* 148, 2563–2570
- Cinciripini P, Wetter D, Tomlinson G, Tsoh J, De Moor C, Cinciripini L et al (2004) The effects of the DRD2 polymorphism on smoking cessation and negative affect: evidence for a pharmacogenetic effect on mood. *Nicotine Tob Res* 6, 229–239
- Cloninger CR (1991) D2 dopamine receptor gene is associated but not linked with alcoholism. *JAMA* 266(13), 1833–1834
- Comings DE, Blum K (2000) *Prog Brain Res.* 126, 325–41
- Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D (1996) The dopamine D2 receptor (DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. *Pharmacogenetics* 6, 73–79
- Dresel S, Krause J, Krause KH, LaFougere C, Brinkbäumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K (2000) Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRO-DAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. 27, 1518–1524
- Erblich J, Lerman C, Self DW, Diaz GA, Bovbjerg DH (2004) Stress-induced cigarette craving: effects of the DRD2 TaqI RFLP and SLC6A3 VNTR polymorphisms. *Pharmacogenomics* 4, 102–109
- Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW (1999) Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 877, 412–38
- Fiorentini C, Guerra N, Facchetti M, Finardi A, Tiberio L, Schiaffonati L (2002) Nerve growth factor regulates dopamine D(2) receptor expression in prolactinoma cell lines via p75(NGFR)-mediated activation of nuclear factor-kappaB. *Mol Endocrinol* 16, 353–366
- Gelernter J, Goldman D, Risch N (1993) The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism: A reappraisal. *JAMA* 269(13), 1673–1677
- Gelernter J, Kranzler H (1999) D2 dopamine receptor gene (DRD2) allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects: no association with phenotype or severity of phenotype. *Neuropsychopharmacology* 20, 640–649
- Gelernter J, Kranzler H, Satel S (1999) No association between D2 dopamine receptor (DRD2) alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European and African Americans. *Biol. Psychiatry* 45, 340–345
- Gelernter J, O'Malley S, Risch N, Kranzler H, Krystal J, Merikangas K, Kennedy J, Kidd KK (1991) No association between an allele at the D2 dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA* 266, 1801–1807
- Gelernter J, Yu Y, Weiss R, Brady K, Panhuysen C, Yang B, Kranzler HR, Farrer L (2006) Haplotype spanning TTC12 and ANKK1, flanked by the DRD2 and NCAM1 loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations. *Human Molecular Genetics* 15(24), 3498–3507
- Gerra G, Garofano L, Pellegrini C, Bosari S, Zaimovic A, Moi G, Avanzini P, Talarico E, Gardini F, Donnini C (2005) Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients. *Addiction Biology* 3, 275–81
- Gerra G, Garofano L, Pellegrini C, Bosari S, Zaimovic A, Moi G, Avanzini P, Talarico E, Gardini F, Donnini C (2006) A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *PNAS* 103, 4552–4557
- Horowitz R, Kotler M, Shufman E, Aharoni S, Kremer I, Cohen H, Ebstein RP. (2000). Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family-based haplotype relative risk study. *American Journal of Medical Genetics* 96(5), 599–603
- Hosak, L. (2007). Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *European Psychiatry* 22(5), 276–281
- Huang W, Payne TJ, Ma JZ, Beuten J, Dupont RT, Inohara N, Li MD (2009) Significant Association of ANKK1 and Detection of a Functional Polymorphism with Nicotine Dependence in an African-American Sample. *Neuropsychopharmacology* 34, 319–330
- Johnstone EC, Yudkin P, Griffiths SE, Fuller A, Murphy M, Walton R (2004) The dopamine D2 receptor C32806T polymorphism (DRD2 Taq1A RFLP) exhibits no association with smoking behaviour in a healthy UK population. *Addict Biol* 9, 221–226
- Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. (1999). Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *American Journal of Medical Genetics* 88(6), 628–633
- Laruelle M, Gelernter J, Innis RB (1998) D2 receptors binding potential is not affected by Taq1 polymorphism at the D2 receptor gene. *Molec. Psychiat.* 3, 261–265
- Lawford BR, Young RM, Noble EP, Sargent J, Rowell J, Shadforth S, Zhang X, Ritchie T (2000) The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet.* 96(5), 592–8
- Li T, Chen CK, Hu X, Ball D, Lin SK, Chen W, Sham PC, Loh el-W, Murray RM, Collier DA. (2004). Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse. *American Journal of Medical Genetics Part B* 129B(1), 120–124
- Lohoff FW, Weller AE, Bloch PJ, Nall AH, Ferraro TN, Kampman KM, Pettinati HM, Oslin DW, Dackis CA, O'Brien CP, Berrettini WH. (2008). Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and co-

- caine dependence. *Neuropsychopharmacology* 33(13), 3078-3084
- Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S (2002) The protein kinase complement of the human genome. *Science* 298, 1912-1934
- Mannisto, PT, Kaakkola, S (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews* 51(4), 593-628
- Meylan E, Tschopp J (2005) The RIP kinases: crucial integrators of cellular stress. *Trends Biochem Sci* 30, 151-159
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG (1998) Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 78, 189-225
- Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT, (2004) Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Genomics* 23(6), 540-5
- Noble EP (1998) The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 16(1), 33-45
- Noble EP (2000) Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: A review. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 15(2), 79-89
- Noble EP (2003) D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics* 116B(1), 103-125
- Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ (1991) Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 48, 648-654
- Oosterhuis BE, LaForge KS, Proudnikov D, Ho A, Nielsen DA, Gianotti R, Barral S, Gordon D, Leal SM, Ott J, Kreek MJ. (2008). Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants: possible association of the Val158Met variant with opiate addiction in Hispanic women. *American Journal of Medical Genetics Part B* 147B(6), 793-798
- Pato CN, Macciardi F, Pato MT, Verga M, Kennedy JL (1993) Review of the putative association of dopamine D2 receptor and alcoholism: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics* 48(2), 78-82
- Perez de los Cobos J, Baiget M, Trujols J, Sinol N, Volpini V, Banuls E, Calafell F, Luquero E, del Rio E, Alvarez E (2007) Allelic and genotypic associations of DRD2 TaqI A polymorphism with heroin dependence in Spanish subjects: a case control study. *Behavioral and Brain Functions* 3, 25
- Singleton AB, Thomson JH, Morris CM, Court JA, Lloyd S, Cholerton S (1998) Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2\*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics* 8, 125-128
- Strous, R. D., Nolan, K. A., Lapidus, R., Diaz, L., Saito, T., & Lachman, H. M. (2003). Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *American Journal of Medical Genetics Part B* 120B(1), 29-34
- Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, Morris CM, Perry RH, Ferrier IN, Court JA (1997) D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 7, 479-484
- Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T, Komiyama T, Mitsushio H, Sano A, Tanabe H (1999) Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism. *Molecular Psychiatry* 4, 552-557
- Uhl G, Blum K, Noble E, Smith S (1993) Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *Trends in Neurosciences* 16(3), 83-88
- Uhl GR, Liu QR, Naiman D (2002) Substance abuse vulnerability loci: converging genome scanning data. *Trends Genet* 18, 420-5
- Vandenbergh, D. J., Rodriguez, L. A., Miller, I. T., Uhl, G. R., & Lachman, H. M. (1997). High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers. *American Journal of Medical Genetics* 74(4), 439-442
- Xu K, Lichtermann D, Lipsky RH, Franke P, Liu X, Hu Y, Cao L, Schwab SG, Wildenauer DB, Bau CH (2004) Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 597-606
- Yang B, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J (2007) Association of haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12 and NCAM1 to alcohol dependence in independent case-control and family samples. *Human Molecular Genetics* 16, 2844-2853
- ,,, (2004) Advances in molecular genetics and the prevention and treatment of substance misuse: Implications of association studies of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene. *Addictive Behaviors* 29, 1275-1294