

A NIKOTIN DEPENDENCIA ÉS A DOPAMIN D4-ES RECEPTOR -521 CT PROMOTER POLIMORFIZMUSÁNAK ASSZOCIÁCIÓJA MAJOR DEPRESSZIÓS BETEGCSOPORTBAN

KÓTYUK ESZTER¹, KOVÁCS-NAGY RÉKA², FALUDI GÁBOR³, URBÁN RÓBERT¹, RÓNAI ZSOLT², SASVÁRI-SZÉKELY MÁRIA² ÉS SZÉKELY ANNA¹

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A dohányzás, és ezen belül a nikotin dependencia kialakulásának vizsgálata fontos népegészségügyi kérdés. A dohányzás rizikófaktorainak kutatása során számos környezeti faktort, pszichológiai jelleget és genetikai tényezőt vizsgálnak. Az öngyógyítási elmélet magyarázatot adhat arra, hogy miért gyakoribb a dohányzás, illetve súlyosabb a nikotin függőség pszichiátriai betegek körében. 133 kaukázusi, major depresszióval kezelt betegnél vizsgálatuk a dohányzási szokásokat. A használt endofenotípus kategóriák: (1) soha nem dohányzott, (2) korábban dohányzott, (3) alkalmi dohányos és (4) rendszeres dohányos. Az addikció mértékét jellemző dimenziális endofenotípus a Nikotindependencia Tünet Kérdőív, illetve a Fagerström Nikotinfüggés Skála magyar adaptációja. A genetikai vizsgálatok a dopamin rendszer kandidáns génjeire vonatkoztak és magukba foglalták a dopamin D4-es receptor harmadik exonjának ismétlési polimorfizmusát (DRD4 VNTR), valamint két promóter polimorfizmusát (-521 CT és -616 CG), valamint a dopamin transzporter hosszúság polimorfizmusát (DAT VNTR) és a katekolamin-O-metiltranszferáz gén (COMT) Val/Met polimorfizmusát. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget az egyes dohányzási kategóriákra jellemző genotípus megoszlások között. Ugyanakkor szignifikáns összefüggést mutattunk ki a Nikotindependencia Tünet Kérdőív dimenziális értéke és a -521 CT polimorfizmus között: C allél jelenlétében a nikotin dependencia mértéke kisebb volt (CC és CT: ND=

6,8±3,4; TT: 10,1±2,5, P=0,003) a vizsgált major depressziós betegcsoportban.

KULCSSZAVAK: dohányzás, nikotin dependencia, kandidáns génvizsgálat, dopamin D4-es receptor, -521 CT SNP, major depresszió

ASSOCIATION BETWEEN NICOTINE DEPENDENCE AND THE -521 PROMOTER POLYMORFISM OF THE DOPAMINE D4 RECEPTOR IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION

Investigating initiation of smoking behavior and factors involved in developing nicotine dependence is an important health issue worldwide. Various environmental, psychological and genetic risk factors are studied in the background of this complex behavior. The self-medication hypothesis may account for the increased prevalence of smoking behavior and more pronounced nicotine dependence among psychiatric patients. The present study investigates smoking habit and dependence measures in 133 Caucasian patients diagnosed with major depression. Investigated categorical endophenotypes included of smoking behavior included non-smokers who never smoked (1), non-smokers who smoked previously (2), occasional present smokers (3), and regular present smokers (4). Dimensional endophenotypes of nicotine addiction have been characterized by Hungarian adaptations of the Hooked on Nicotine Checklist and the Fagerström Test for Nicotine Dependence. Polymorphic regions of the dopaminergic system have been included as candidate genetic factors including the repeat

polymorphism in the III. Exon of the DRD4 (DRD4 VNTR), two promoter SNPs of this gene (-521 CT and -616CG), as well as the repeat polymorphism of the dopamine transporter (DAT VNTR) polymorphism and the Val/Met polymorphism of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. No significant difference was found between the genotype distributions in the four categories of smoking behavior. However, a significant association is reported with nicotine

addiction of patients with major depression using the dimensional approach: patients with the C allele showed lower average scores on the Nicotine Checklist (CC or CT: mean score=6.8±3.4) as compared to those without the C allele (TT: mean score=10.1±2.5), these differences were significant ($p=0,003$).

KEYWORDS: smoking, nicotine dependence, candidate gene study, dopamine D4 receptor, -521 CT SNP, major depression

BEVEZETÉS

A dohányzás súlyos népegészségügyi probléma az egész világon, melyben Magyarország különösen érintett. A Magyar Gallup Intézet 2000-ben végzett felmérése alapján (Magyar Gallup Intézet, 2000) a felnőtt hazai népesség 34%-a nyilatkozott úgy, hogy „dohányzott az elmúlt héten”. A párhuzamos amerikai Gallup felmérés szerint ez az arány az 1988-89-as ottani állapotnak felel meg. Az önbeszámoló alapján a magyar lakosság már 2000-ben is tisztában volt a dohányzás súlyos következményeivel, hazánkban mégsem jellemző a dohányzás csökkenése. A 2002-2006-os áremelések eredményeképp csökkent a dohánytermékek eladása, így valószínűleg csökkent a dohányzás mértéke. Figyelembe kell venni azonban azt is, hogy párhuzamosan növekedhetett az illegális dohánytermék-beszállítás, melynek valódi mértékét nem ismerjük (Szilagyi, 2007).

Urbán és mtsai (2006) az iskolázottság és a dohányzás közötti mediátor tényezőket vizsgálva 574 főből álló fiatal férfi mintán kimutatta, hogy az alacsony iskolázottság, a súlyos depresszió és az alacsony önkontrollos megküzdési stílus egymástól függetlenül is rizikófaktora a dohányzás kialakulásának. Az is ismert, hogy a társadalmi és környezeti tényezők mellett a genetikai rizikófaktorok is hatással vannak a dohányzás és a nikotin függőség kialakulására. Ikervizsgálatok alapján a nikotin függőség örökölhetősége 0,3-0,6 körüli érték, melynek konkrét értéke erősen függ az alkalmazott módszerektől, illetve a vizsgálati személyek korától, nemtől (Lyons és mtsai, 2008; True és mtsai, 1999). A genetikai háttérként szerepet játszó kandidáns gének azonban még nem teljesen tisztázottak.

ÖNGYÓGYÍTÁS DOHÁNYZÁSSAL?

Az öngyógyítási elmélet alapján a függőség kialakulása kapcsolatban áll a neurotranszmitter rendszerek (dopamin, szerotonin) depresszióval is összefüggő egyensúlyzavarával (Markou, Kosten és Koob, 1998). Az elmélet alapján elképzelhető, hogy a nikotin a neurokémiai egyensúly-hiányt normalizálja, vagyis a nikotin a depresszív tüneteket „gyógyító” hatása révén tartja fenn a függőséget. Ezt a hipotézist támasztja alá a dohányzás abbahagyását követő negatív érzelmi állapot, melynek foka jobban megijósolja a későbbi visszaesést, mint a nikotin addikció klasszikus mutatói. Az is lehetséges azonban, hogy maga a dohányzás idézi elő azt a neurokémiai változást, amely depresszió kialakulásához vezet, és a nikotin az így előállt depresszió „kezelésére” szolgál.

A nikotin addikció egyes pszichiátriai betegcsoportokban sokkal gyakoribb, mint az átlag populációban. Jól ismert, hogy a skizofréniával diagnosztizált személyek körében különösen magas a dohányzók száma (Prochaska, Hall és Bero 2008), ezt alátámasztják a hazai kutatási eredmények is (Dome és mtsai, 2006). A gyermekkori figyelemhiányos hiperaktivitási zavar (ADHD), mely gyakran kihat a felnőttkori viselkedésre is, szintén növeli a dohányzás valószínűségét, melyet hazai vizsgálatok is alátámasztottak (Kiss, Piko és Vetro, 2006). Azt is kimutatták, hogy az ADHDs felnőttek körében magasabb a dohányzás előfordulása (40%) és alacsonyabb a leszokási arány (29%), mint az átlagpopulációban (26% és 48.5%) (Pomerleau és mtsai, 1995). Több tanulmány igazolja, hogy a nikotin csökkenti az ADHD klinikai tüneteit, növeli a koncentrációt és növeli a reakcióidő teljesítményt mind dohányzó, mind pedig nem

dohányzó ADHDs felnőtteknél (Gehricke és mtsai, 2007). Feltételezhető, hogy az ADHDs személyek a gyógyszereikhez hasonló stimulánsként használják a dohányterméket tüneteik csökkentésére, kedélyállapotuk javítására. Az öngyógyítási elmélet további bizonyítékeként egy kétéves longitudinális vizsgálat eredményeként (Whalen és mtsai, 2003) azt is kimutatták, hogy azok az ADHD-val diagnosztizáltak, akik nem kaptak gyógyszeres kezelést, inkább dohányoznak, mint azok, akik részesültek gyógyszeres kezelésben. A dohányzás és a major depresszió közötti összefüggés is régóta ismert, melyet számos tanulmány eredménye igazol (Covey és mtsai, 1998; Fergusson és mtsai, 2003; Khaled és mtsai, 2009). Ezt az összefüggést férfi ikerpárok és kontroll személyek vizsgálata alapján is igazolták: az ikerpárok depresszióval diagnosztizált tagjai átlagosan 35,6 szál cigarettát szívtak el egy nap, míg ez az arány szignifikánsan kevesebb volt a nem depressziós testvérpárok esetében (30,3), illetve a kontroll csoportban (28,8) (Lyons és mtsai, 2008).

DOHÁNYZÁS ÉS A DOPAMIN RENDSZER

A függőség kialakulásában igen jelentős szerepet kapnak biológiai – genetikai tényezők is, például a dopamin-serotonin neurotranszmitter rendszer egyensúlya. Egy általánosan elfogadott pszichofarmakológiai elképzelés szerint a dohányzás a túléléshez alapvetően fontos jutalmazó mechanizmusokon keresztül fejti ki hatását (Dani és Heineemann, 1996), hasonlóan olyan függőséget okozó szerekhez, mint a kokain vagy a heroin. Ezek a pszichoaktív szerek a mezolimbikus dopaminrendszer neuronjain keresztül fejtik ki megerősítő hatásukat. Közvetlen neurobiológiai bizonyítékok alapján a dohányzás során kialakuló nikotin koncentráció a mezolimbikus nikotin receptorok aktivációján és deszenzitizálásán keresztül szabályozza a mezolimbikus dopaminrendszer neuronjait (Pidoplichko és mtsai, 1997). Sullivan és mtsai szerint a nikotin függőség kialakulásával számos fehérje funkciója hozható összefüggésbe, mint például a dopamin receptorok, a dopamin visszavételéért felelős transzporter (DAT), a dopamin anyagcserésében szerepet játszó dopamin béta-hidroxláz, valamint a katekolamin-O-metiltranszferáz (COMT) és a monoamino oxidáz B (MAO-B) bontó enzimek (Sullivan és mtsai, 2001).

A jelen vizsgálatban összefüggést kerestünk a dopamin rendszer fontosabb kandidáns génjeinek ismert polimorfizmusai és a dohányzás, illetve a nikotin addikció mértéke között major depresszióban szenvedőknél. A fenotípus kérdőíves jellemzése a dohányzási szokások mentén kialakított kategóriák, illetve a nikotin addikció súlyosságát felmérő dimenzionális skálák alapján történt. Genetikai komponensként vizsgáltuk a dopamin D4-es receptor (DRD4) gén legfontosabb polimorfizmusai közül a harmadik exonban előforduló ismétlési polimorfizmust (DRD4 VNTR), valamint a promoter régió két polimorfizmusát (-521 CT és -616 CG). Vizsgáltuk továbbá a dopamin jel terminálásáért felelős DAT polimorfizmust és a dopamint lebontó COMT enzim alacsony- és magas-aktivitású változatait (Val/Met). Az eredmények statisztikai értékelése során szignifikáns kapcsolatot találtunk a major depressziós betegek nikotin addikciójának súlyossága és a DRD4 gén promoter polimorfizmusa (-521 CT) között.

MÓDSZEREK

Résztvevők: a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály által kezelt major depressziós betegek közül 133 személy vett részt a vizsgálatban. A csoport átlagéletkora 47 (± 11 év), a nemi megoszlás: 32 férfi (24%) és 101 nő (76%).

Genotípus meghatározás

A résztvevőktől nem invazív módszerrel (szájnyalakártya sejtek) vettünk mintát, melyből a DNS izolálása a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézetének Molekuláris Genetikai Laboratóriumában történt előzetesen publikált módszerekkel. A következő dopaminerg génpolimorfizmusokat vizsgáltuk: dopamin D4-es receptor (DRD4) 48 bázispár ismétlődési polimorfizmus (VNTR, (Ronai és mtsai, 2000), melynek csoportosítása a 7-es allél előfordulása (van7), illetve hiánya (nincs7) alapján történt; DRD4 promoter polimorfizmusok -521 CT (Ronai, Barta és mtsai, 2001); -616 CG (Ronai és mtsai, 2004), valamint a dopamin transzporter ismétlődési polimorfizmusa (DAT) és a katekolamin-O-metiltranszferáz (COMT) Val/Met polimorfizmusa (Kereszturi és

mtsai, 2008). Valamennyi genotípus eloszlás megfelelt a Hardy-Weinberg egyensúlynak.

Fenotípus meghatározás

A major depressziós betegek csoportja a GVOP AKF 311 2004 05 0324_3.0 által támogatott projekt keretében többféle fenotípusos és klinikai felmérésben vettek részt, melyek közül a jelen közleményben a dohányzási szokásokat és a nikotin függőséget felmérő önjellemező kérdőíves eredményeket értékeltük. A 25 kérdésből álló kérdőív a dohányzási szokásokra, a dohányzás rendszerességére és a fizikai és pszichikai függőségre kérdez rá. Ezen belül a pszichológiai függőséget a Nikotindependencia Tünet Kérdőív (DiFranza és mtsai, 2002) magyar változatának (Urbán és mtsai 2004) 13 kérdése alapján mértük. A kérdésekre adott „igen” (1 pont) vagy „nem” (0 pont) válaszok alapján számolt összpontszám jellemzi a nikotin függőség mértékét. A kérdőív négy fő kérdéskör alapján méri a nikotinhasználat feletti autonómia elvesztését: sóvárgás, megvonási tünetek, kontrollvesztés és sikertelen leszokás. A fizikai függés mérésére használt Fagerström Nikotinfüggés Skála magyar változata eredetileg 6 tételből áll (Urbán és mtsai 2004). Jelen tanulmányban módosított pontszámot alkalmaztunk, mert a kérdőív egy kérdésére kiugróan magas a hiányzó adatok aránya. Ezért ezt a kérdést kihagytuk az összpontszám kiszámításánál. Így a 6 tételes változat helyett 5 tétel alapján számoltuk a fizikai függés endofenotípusát jellemző dimenzionális mutatót.

Statisztikai analízis

A statisztikai analízist az SPSS (Windows 17.0 verzió) programmal végeztük. Khi-négyzet próbával vizsgáltuk, hogy van-e különbség a fenotípus kategóriák genotípus szerinti megoszlásában. A genetikai asszociációk elemzéséhez egy szempontos varianciaanalízist alkalmaztunk, melyben a nikotin dependencia, mint függő változó, a genotípusok pedig csoportosító faktorokként szerepeltek. Az elemzések során a nemet és a kort kovariánsként használtuk.

EREDMÉNYEK

A nikotin függőséget mérő skálák pszichometriai mutatói

A 13 tételből álló Nikotindependencia Tünet Kérdőívet 61 személy töltötte ki. A Cronbach-alpha értéke a jelen vizsgálat klinikai mintáján 0,863,

mely a skála megbízhatóságát igazolja. A kérdőív tételeinek itemspecifikus mutatói: az itemek átlaga 0,20 és 0,84 között mozog; szórás 0,37-0,50; az item maradék korreláció értékei 0,355-0,649 közötti tartományban mozognak. Egyetlen item elhagyásával sem változna jelentősen a skála Cronbach-alpha értéke.

A Fagerström Nikotinfüggés Skála 5 tételes változatát összesen 56 fő töltötte ki. A Cronbach-alpha értéke a jelen vizsgálat klinikai mintáján 0,693, ami megegyezik a szakirodalomban találtakkal. A nikotinfüggés két mérőszámának korrelációja a mintában $r=0,73$ ($p<0,0001$, $N=53$), tehát a két kérdőív jelentős mértékű konvergencia validitást mutat.

A pszichogenetikai asszociációelemzés eredményei

A pszichogenetikai összefüggések eset-kontroll elemzésében a következő dohányzási szokásokat jellemző endofenotípus kategóriákat használtuk (lásd 1. táblázat): soha nem dohányzott (S), korábban dohányzott (D1), alkalmi dohányos (D2) és rendszeres dohányos (D3). Ezek a kategóriák azért tűntek fontosnak, mert azoknál a személyeknél, akik le tudtak szokni a dohányzást, illetve azoknál, akik igazából sohasem szoktak rá („társasági vagy koca dohányosok”), feltételezhetően nem alakult ki valódi nikotin függőség. A dopamin rendszer kandidáns génjei közül a DRD4 gén kódoló (VNTR) és szabályozó (-521 CT, -616 CG) régiójában előforduló legfontosabb polimorfizmusokat vizsgáltuk, valamint a dopamin jel terminálásában fontos DAT és COMT gén fontosabb polimorfizmusait. Az 1. táblázat első oszlopában feltüntettük az egyes genotípusok megoszlását a teljes mintában. A további négy oszlopban jellemeztük a dohányzási kategóriák mentén képzett csoportokra jellemző genotípus megoszlást a vizsgálat polimorfizmusokra. Az elemzések alapján a genotípusok megoszlása nem különbözött szignifikánsan az egyes dohányzási kategóriákban (S, D1, D2 és D3).

A nikotin függőség endofenotípus dimenzionális elemzését az egyes genotípus kategóriákra jellemző átlagos Nikotindependencia Tünet Kérdőív összpontszám (ND) alapján végeztük el a dohányzó személyek adatai alapján. Szignifikáns pszichogenetikai asszociációt csak a -521 CT polimorfizmus esetében sikerült kimutatni, a többi polimorfizmusban a genotípusokra jellemző átlagos ND érték nem különbözött szignifikánsan

1. táblázat. A dohányzás és a nikotin függőség genetikai asszociációvizsgálata

Kandidáns genotípusok		A teljes mintára jellemző genotípus megoszlás (N=133)	A dohányzási kategóriákra jellemző genotípus megoszlás				A genotípus csoportokra jellemző nikotin függés ND (N=61)
			S (N=42)	D1 (N=24)	D2 (N=12)	D3 (N=55)	
DRD4 VNTR	7+	33% (N=44)	31%	29%	25%	38%	7,4 ± 3,2
	7-	67% (N=89)	69%	71%	75%	62%	8,1 ± 3,3
DRD4 -521 CT	CC	23% (N=31)	21%	25%	25%	24%	6,6 ± 3,5
	CT	45% (N=59)	36%	42%	42%	53%	6,9 ± 3,1
	TT	32% (N=43)	43%	33%	33%	24%	10,1 ± 2,5
DRD4 -616 CG	CC	34% (N=45)	26%	38%	25%	40%	8,8 ± 2,8
	CG	43% (N=57)	45%	33%	42%	45%	7,0 ± 3,4
	GG	23% (N=31)	29%	29%	33%	15%	8,0 ± 3,7
DAT VNTR	9,9	10% (N=13)	7%	4%	17%	13%	7,3 ± 4,1
	9,10	36% (N=47)	27%	42%	41%	38%	8,1 ± 3,4
	10,10	54% (N=72)	66%	54%	42%	49%	7,6 ± 3,0
COMT Val/Met	AA	22% (N=29)	29%	21%	17%	18%	9,1 ± 2,6
	AG	54% (N=72)	45%	50%	66%	60%	7,6 ± 3,3
	GG	24% (N=32)	26%	29%	17%	22%	7,6 ± 3,6

S – Soha nem dohányzott

D1- „Jelenleg nem dohányzom, de korábban dohányoztam”

D2- „Nem minden nap, de alkalmanként dohányzom”

D3- „Rendszeresen, naponta dohányzom”

ND = Nikotindependencia Tünet Kérdőív átlagértéke ± szórás

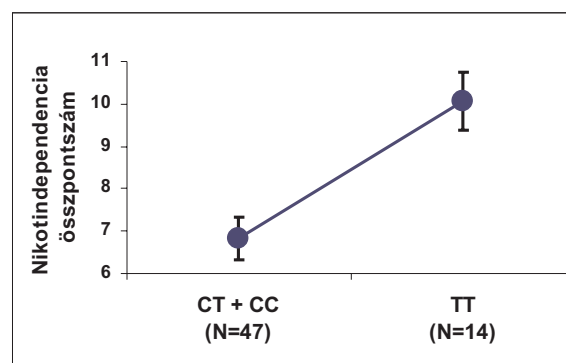
DRD4= dopamin D4-es receptor; VNTR= ismétlési polimorfizmus; DAT= dopamin transzporter; COMT = katekolamin-O-metiltransferáz; Val/Met=Valin/Metionin csere. A negatív számok a polimorfizmus promoterbeli (gén előtti szakasz) elhelyezkedését adják meg.

(lásd 1. táblázat utolsó oszlopa). Az eredmények azt mutatják, hogy a DRD4 -521 TT genotípus csoportba tartozók átlagos nikotin dependencia értéke magasabb (10,1±2,5) mint a C allélt is hordozó heterozigótáké (6,9±3,1) vagy homozigótáké (6,6±3,5). A DRD4 -521 CT genotípus csoportok átlagos ND értékeinek statisztikai analízise szignifikáns eltérést mutatott (F(2,56)=4,907; p=0,011), a TT homozigóta genotípus csoportba tartozók inkább nikotinfüggőek, mint a CT és CC genotípus csoport tagjai, azaz a C allél védő faktornak tűnik a nikotin dependencia kialakulásában. Mivel a C allél jelenléte dominánsnak tűnik, azaz a -521 CC és CT genotípusú csoportok hasonló pontszámot mutattak az ND skálán, megengedhető a C allélt tartalmazó (CC és CT) genotípus csoportok összevonása. Az így kapott CC+CT vs. TT genotípus csoportok elemzése megerősítette a fent bemutatott hatást (lásd 1. ábra), azaz az összevont, C allél hordozó (CC és CT) és a C allélt nem hordozó (TT) csoport szignifikáns eltérést mutatott a nikotin dependencia skála átlagos értékében (F(1,57)=9,789; p=0,003). Eredményeink alapján tehát a DRD4 -521 C allél jelenléte major de-

pressziósoknál szignifikánsan csökkenti a nikotin dependencia önbeszámolón alapuló mérőszámát.

Megvizsgáltuk a Fagerström Nikotinfüggés Teszttel (FNT) mért fizikai függés és a genotípusok közötti asszociációkat is. Ugyan nem tapasztaltunk szignifikáns eltéréseket a genotípusok mentén, de a számított hatásmértékek azt mutatják,

1. ábra. A nikotin addikció és a DRD4 -521CT polimorfizmus összefüggése



Az Y-hibasávok a genotípus csoportok átlagos skálaértékeinek standard hibáját jelölik a Nikotindependencia Tünet Kérdőív adatai alapján.

hogyan a minta további méretének növelésével, a statisztikai erő emelésével az elemzések statisztikai különbségeket eredményezhetnek. A ND összpontszám alapján fentebb bemutatott eredményekhez hasonlóan a fizikai függőséget mérő FNT pontszám átlaga is különbözik a DRD4 -521CT genotípus-csoportokban. A TT genotípus csoportba tartozók átlagos nikotin dependencia értéke magasabb ($5,3 \pm 1,5$) mint a C allélt is hordozó heterozigótáké ($4,4 \pm 2,7$) vagy homozigótáké ($3,6 \pm 2,7$). Ugyan a varianciaanalízis nem jelez statisztikailag szignifikáns különbséget az átlagok alapján ($p=0,17$ az összevont CC és CT+TT genotípus csoportokra), azonban a hatásméret vizsgálatát azt sejteti, hogy a minta növelésével szignifikáns hatások lennének kimutathatók. A CC és a (CT+TT) összehasonlításához tartozó hatásméret például igen jelentős (Cohen $d=0,38$), szignifikáns hatás kimutatásához csoportonként 87 főre lenne szükség 80 %-os statisztikai erő mellett.

MEGBESZÉLÉS

A dohányzás a legfontosabb elkerülhető halál ok, mely összefügg mintegy 15 féle tumoros megbetegedéssel, a rák okozta halál mintegy 30%-ért felelős (American Cancer Society, 2009), mégis körülbelül minden harmadik ember dohányzik. Ennek a feltűnő ellentmondásnak legfontosabb oka a nikotin addikció, azaz a rendszeres dohányzás következtében kialakuló függőség. A nikotin káros hatásainak megelőzése céljából igen sok és sokféle vizsgálatot végeznek világszerte, így jelentős hangsúlyt kap a nikotin függőség rizikófaktorainak megismerése is. A nikotin addikció örökölhetősége legalább 50% (Li, 2006), tehát a rizikófaktorok jelentős részét a génvariánsok között kell keresnünk. Jól ismert, hogy a nikotin növeli a szinaptikus dopamin szintet és így erősíti a mezo-kortikolimbikus jutalmazási rendszert (Pontieri és mtsai, 1996). Nem véletlen tehát, hogy a kandidáns génevizsgálatok jelentős része a dopamin rendszer komponenseivel foglalkozik, de természetesen más típusú kandidáns gének is szóba kerülnek. Korábbi vizsgálataink alapján ilyen például a komplement C4 rendszer (Arason és mtsai, 2007).

A dopamin hatásának elsődleges célpontjai a dopamin receptorok, melynek öt típusa ismert: DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 és DRD5. Ezek közül a DRD2-t összefüggésbe hozták mind az alkoholizmussal (Munafó, Matheson, Flint, 2007), mind pedig a nikotin függőséggel (Li, 2006), az eredmények azonban ellentmondásosak. Nemrég de-

rült fény arra, hogy a DRD2 gén úgynevezett Taq IA polimorfizmusa valójában nem is a DRD2 génhez tartozik, hanem a vele szomszédos ANKK1 gén kódoló régiójában változtat meg egy aminosav kódot (Neville és mtsai, 2004). Hogyan magyarázható akkor, hogy ez a polimorfizmus nemcsak asszociál több, addikcióval összefüggő jelleggel, de konkrétan kimutatható a DRD2 receptor sűrűségét szabályozó hatása? Egy nemrégiben megjelent tanulmány ad magyarázatot erre, miszerint az ANKK1 hatással van az NF κ B transzkripciós faktor mennyiségére, ami viszont szabályozza a DRD2 receptor termelődését (Huang és mtsai, 2009).

A dopamin jel terminálásáért két fő rendszer felelős: a szinaptikus részből a dopamint visszavevő dopamin transzporter (DAT) és a dopamint kémiai lebontó enzim, a COMT. Mindkét génnek számos genetikai variánsa ismert, melyek közül a leggyakrabban tanulmányozott COMT variáns az enzim aktivitását nagyrészt meghatározó Val/Met aminósavcsere (Lotta és mtsai, 1995), illetve a dopamin transzporter kifejeződését szabályozó DAT VNTR (Vandenberg és mtsai, 1992). Ugyan felmerültek lehetséges összefüggések a COMT gén variánsai és a dohányzás paramétereit között (Guo és mtsai, 2007), de ezek az eredmények még megerősítésre szorulnak. Jelen vizsgálatunkban nem találtunk összefüggést a vizsgált DAT és COMT gén polimorfizmusok és a mért dohányzási szokások között (lásd 1. táblázat).

A dopamin D4-es receptornak számos genetikai variánsa ismert, melyek közül leggyakrabban a harmadik exonban előforduló ismétlési polimorfizmust (DRD4 VNTR) vizsgálják. A DRD4 VNTR és az újdonságkeresés összefüggésére már igen korán rámutattak (Benjamin és mtsai, 1996; Ebsztein és mtsai, 1996). Ugyanakkor az újdonságkeresés és a dohányzás összefüggése is feltételezhető volt (Zuckerman és mtsai, 1990), így a DRD4 gén és a dohányzás összefüggésének vizsgálata ebből a szempontból is indokolható. Újabban fMRI vizsgálatokkal is megerősítették a DRD4 funkcionális szerepét a nikotin addikció vonatkozásában (McClernon és mtsai, 2007).

A DRD4 gén promotor régiójában előforduló -521 CT polimorfizmusról kimutatták, hogy hatással lehet a DRD4 gén expressziójára és az újdonságkeresés személyiségvonásra (Okuyama és mtsai, 1999). Korábbi vizsgálatainkban mi is kimutattuk a -521 CT polimorfizmus és az újdonságkereső személyiségjegyet (Ronai és mtsai, 2001),

valamint az ADHD (Kereszturi és mtsai, 2007) összefüggését. Jelen vizsgálatainkban szignifikáns asszociációt találtunk a DRD4 gén promoter variánsai és a nikotin függőség mértéke között. Az 1. táblázat adatai alapján a -521 TT genotípusú személyek magasabb addikció pontszámot értek el a Nikotindependencia Tünet Kérdőív alapján, mint társaik, akik nem ezzel a genotípussal rendelkeztek (-521 CT vagy CC). Vizsgálatainkat major depressziós betegcsoporttal végeztük. A DRD4 polimorfizmusok, a dohányzás és a depresszív szimptomák „öngyógyításának” lehetséges összefüggésére már igen korán rámutattak (Lerman és mtsai., 1998). Az öngyilkossági próbálkozások és a major depressziós páciensek dohányzása között hazai vonatkozásban is kimutattak összefüggést (Rihmer és mtsai., 2007).

A nikotin megvonási tünetek erőssége nagyban befolyásolja a dohányzás abbahagyásának valószínűségét, és ez a tényező szintén kimutatottan örökölhető (heritabilitás: 45%, (Pergadia és mtsai, 2006). A közelmúltban végzett teljes-genom vizsgálat a 11-es kromoszómán mutatott ki egy genetikai faktort a nikotin megvonási tünetek erősségével kapcsolatban, mely lókuszt magába foglalja a DRD4 gént is (Pergadia és mtsai, 2009). Ez a tanulmány nagyban megerősíti a nikotin függőség és a DRD4 génváltozatok közötti összefüggés va-

lószerűségét, mivel a nikotin megvonási tünetek erőssége feltehetően összefügg a nikotin dependencia mértékével. A dohányzás abbahagyásának egy másik érdekes kérdésköre a dohányzás terminálását követő súlygyarapodás. Ebben a gondolat körben is érdekes eredmények születtek a DRD4 gén -521 CT polimorfizmusának vonatkozásában: C allél jelenlétében nagyobb átlagos BMI index növekedést mértek a leszokást követően, mint T allél jelenlétében (Munafó és mtsai, 2006). Mindezek a vizsgálati eredmények alátámasztják a dopamin rendszer és ezen belül a dopamin D2-es és D4-es receptor genetikai variánsainak valószínű szerepét a nikotin addikció kialakulásában, kezelésében és terminálásában.

Köszönetnyilvánítás

A bemutatott munka a GVOP AKF 311 2004 05 0324/3.0, az OTKA T048576 és a Bolyai János posztdoktori ösztöndíj támogatásával készült. Köszönjük Kolmann Gabriella technikai segítségét és a vizsgálatban résztvevők közreműködését!

Levelezés:

Szekely Anna, Ph.D.
Eötvös Loránd Tudományegyetem
Pszichológiai Intézet
Budapest, 1064, Izabella u. 46.
szekely.anna@ppk.elte.hu

IRODALOM

- American Cancer Society. (2009). Tobacco and Cancer. Letöltve: 03-30, 2009, from http://www.cancer.org/docroot/PED/ped_10.asp
- Arason, G. J., Kramer, J., Blasko, B., Kolka, R., Thorbjornsdottir, P., Einarsdottir, K. és mtsai (2007). Smoking and a complement gene polymorphism interact in promoting cardiovascular disease morbidity and mortality. *Clin Exp Immunol*, 149(1), 132-138.
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 81-84.
- Covey, L. S., Glassman, A. H., Stetner, F. (1998). Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis*, 17(1), 35-46.
- Dani, J. A., Heinemann, S. (1996). Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron*, 16(5), 905-908.
- DiFranza, J. R., Savageau, J. A., Fletcher, K., Ockene, J. K., Rigotti, N. A., McNeill, A. D. és mtsai (2002). Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents: the DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 156(4), 397-403.
- Dome, P., Teleki, Z., Gonda, X., Gaszner, G., Mandl, P., Rihmer, Z. (2006). Relationship between obsessive-compulsive symptoms and smoking habits amongst schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 144(2-3), 227-231.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D. és mtsai (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 78-80.
- Fergusson, D. M., Goodwin, R. D., Horwood, L. J. (2003). Major depression and cigarette smoking: results of a 21-year longitudinal study. *Psychol Med*, 33(8), 1357-1367.
- Gehricke, J. G., Loughlin, S. E., Whalen, C. K., Potkin, S. G., Fallon, J. H., Jamner, L. D. és mtsai (2007). Smoking to self-medicate attentional and emotional dysfunctions. *Nicotine Tob Res*, 9 Suppl 4, S523-536.
- Guo, S., Chen da, F., Zhou, D. F., Sun, H. Q., Wu, G. Y., Haile, C. N. és mtsai (2007). Association of functional catechol O-methyl transferase (COMT) Val108Met polymorphism with smoking severity and age of smoking initiation in Chinese male smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, 190(4), 449-456.
- Huang, W., Payne, T. J., Ma, J. Z., Beuten, J., Dupont, R. T., Inohara, N. és mtsai (2009). Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample. *Neuropsychopharmacology*, 34(2), 319-330.
- Kereszturi, E., Kiraly, O., Csapo, Z., Tarnok, Z., Gadoros, J., Sasvari-Szekely, M. és mtsai (2007). Association between the 120-bp duplication of the dopamine D4 receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder: genetic and molecular analyses. *Am J Med Genet B*

- Neuropsychiatr Genet, 144B(2), 231-236.
- Kereszturi, E., Tarnok, Z., Bogнар, E., Lakatos, K., Farkas, L., Gadoros, J. és mtsai (2008). Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with methylphenidate response in ADHD children. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B(8), 1431-1435.
- Khaled, S. M., Bulloch, A., Exner, D. V., Patten, S. B. (2009). Cigarette smoking, stages of change, and major depression in the Canadian population. *Can J Psychiatry*, 54(3), 204-208.
- Kiss, E., Piko, B., Vetro, A. (2006). [Frequency of smoking, drinking, and substance use and their relationship to psychiatric comorbidity in depressed child and adolescent population]. *Psychiatr Hung*, 21(5), 371-378.
- Lerman, C., Caporaso, N., Main, D., Audrain, J., Boyd, N. R., Bowman, E. D. és mtsai (1998). Depression and self-medication with nicotine: the modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. *Health Psychol*, 17(1), 56-62.
- Li, M. D. (2006). The genetics of nicotine dependence. *Curr Psychiatry Rep*, 8(2), 158-164.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I. és mtsai (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34(13), 4202-4210.
- Lyons, M., Hitsman, B., Xian, H., Panizzon, M. S., Jerskey, B. A., Santangelo, S. és mtsai (2008). A twin study of smoking, nicotine dependence, and major depression in men. *Nicotine Tob Res*, 10(1), 97-108.
- Magyar Gallup Intézet. (2000). Gallup felmérés a dohányzási szokásokról. Letöltve: 08-27, 2008, from <http://www.gallup.hu/gallup-release/dohany2000.htm>
- Markou, A., Kosten, T. R., Koob, G. F. (1998). Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 18(3), 135-174.
- McClernon, F. J., Hutchison, K. E., Rose, J. E., Kozink, R. V. (2007). DRD4 VNTR polymorphism is associated with transient fMRI-BOLD responses to smoking cues. *Psychopharmacology (Berl)*, 194(4), 433-441.
- Munafò, M. R., Matheson, I. J., Flint, J. (2007). Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and alcoholism: a meta-analysis of case-control studies and evidence of publication bias. *Mol Psychiatry*, 12(5), 454-461.
- Munafò, M. R., Murphy, M. F., Johnstone, E. C. (2006). Smoking cessation, weight gain, and DRD4 -521 genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B(4), 398-402.
- Neville, M. J., Johnstone, E. C., Walton, R. T. (2004). Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat*, 23(6), 540-545.
- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Toru, M., Arinami, T. (1999). A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun*, 258(2), 292-295.
- Pergadia, M. L., Agrawal, A., Loukola, A., Montgomery, G. W., Broms, U., Saccone, S. F. és mtsai (2009). Genetic linkage findings for DSM-IV nicotine withdrawal in two populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*.
- Pergadia, M. L., Heath, A. C., Martin, N. G., Madden, P. A. (2006). Genetic analyses of DSM-IV nicotine withdrawal in adult twins. *Psychol Med*, 36(7), 963-972.
- Pidoplichko, V. I., DeBiasi, M., Williams, J. T., Dani, J. A. (1997). Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature*, 390(6658), 401-404.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W., Pomerleau, C. S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse*, 7(3), 373-378.
- Pontieri, F. E., Tanda, G., Orzi, F., Di Chiara, G. (1996). Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature*, 382(6588), 255-257.
- Prochaska, J. J., Hall, S. M., Bero, L. A. (2008). Tobacco use among individuals with schizophrenia: what role has the tobacco industry played? *Schizophr Bull*, 34(3), 555-567.
- Rihmer, Z., Dome, P., Gonda, X., Kiss, H. G., Kovacs, D., Seregi, K. és mtsai (2007). Cigarette smoking and suicide attempts in psychiatric outpatients in Hungary. *Neuropsychopharmacol Hung*, 9(2), 63-67.
- Ronai, Z., Barta, C., Guttman, A., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M. és mtsai (2001). Genotyping the -521C/T functional polymorphism in the promoter region of dopamine D4 receptor (DRD4) gene. *Electrophoresis*, 22(6), 1102-1105.
- Ronai, Z., Guttman, A., Nemoda, Z., Staub, M., Kalasz, H., Sasvari-Szekely, M. (2000). Rapid and sensitive genotyping of dopamine D4 receptor tandem repeats by automated ultrathin-layer gel electrophoresis. *Electrophoresis*, 21(10), 2058-2061.
- Ronai, Z., Szantai, E., Szmola, R., Nemoda, Z., Szekely, A., Gervai, J. és mtsai (2004). A novel A/G SNP in the -615th position of the dopamine D4 receptor promoter region as a source of misgenotyping of the -616 C/G SNP. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B(1), 74-78.
- Ronai, Z., Szekely, A., Nemoda, Z., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M. és mtsai (2001). Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol Psychiatry*, 6(1), 35-38.
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., Silverman, M. A., Harris-Kerr, C., Myakishev, M. V., Wormley, B. és mtsai (2001). An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet*, 105(3), 259-265.
- Szilágyi, T. (2007). Higher cigarette taxes—healthier people, wealthier state: the Hungarian experience. *Cent Eur J Public Health*, 15(3), 122-126.
- True, W. R., Xian, H., Scherrer, J. F., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Heath, A. C. és mtsai (1999). Common genetic vulnerability for nicotine and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*, 56(7), 655-661.
- Urbán, R., Kugler, G., Oláh, A., Szilágyi, Z. (2006). Smoking and education: Do psychosocial variables explain the relationship between education and smoking behavior? *Nicotine Tob Res*, 8(4), 565-573.

Urbán, R., Kugler, G., Szilágyi, Z. (2004). [A nikotindependencia mérése és korrelátumai magyar felnőtt mintában]. *Addiktológia*, 3(3), 331-356.

Vandenbergh, D. J., Persico, A. M., Uhl, G. R. (1992). A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a

novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Brain Res Mol Brain Res*, 15(1-2), 161-166.

Whalen, C. K., Jamner, L. D., Henker, B., Gehricke, J. G., King, P. S. (2003). Is there a link between adolescent cigarette smoking and pharmacotherapy for ADHD?

Psychol Addict Behav, 17(4), 332-335.

Zuckerman, M., Ball, S., Black, J. (1990). Influences of sensation seeking, gender, risk appraisal, and situational motivation on smoking. *Addict Behav*, 15(3), 209-220.

Felhívás

Tisztelt Olvasóink!

Kérjük, hogy postai címváltozásait folyamatosan tudassák szerkesztőségünkkel. Kérjük továbbá, hogy pszichiáter vagy pszichiáter rezidens illetve neurológus kollégák – akik érdeklődnek a neuropszichofarmakológia iránt és rendszeresen szeretnék olvasni a *Neuropsychopharmacologia Hungarica* folyóiratunkat – címét küldjék vagy küldessék el Szerkesztőségünkbe, hogy küldési címlistánk állandóan aktuális legyen.

Segítségüket tisztelettel köszönjük.

Szerkesztőségünk címe:

1052 Budapest, Vitkovics u. 3-5.

1364 Budapest, Pf. 357 e-mail: mppt@mppt.hu

Tisztelt Olvasók!

A Magyar Pszichofarmakológusok Társaságáról és a XII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszusról szóló információk, valamint a *Neuropsychopharmacologia Hungarica* digitális változata olvasható az MPPT megújult honlapján: www.mppt.hu