Az anyai bánásmód, az acetilkolinerg receptor gén polimorfizmusok és a dohányzáshoz társuló pszichés tünetek vizsgálata

Csala Irén[1,2], Döme Péter[3] és Lazáry Judit[3]

[1] *Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola, Semmelweis Egyetem, Budapest*
[2] *Magatartástudományi Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest*
[3] *Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest*

Bevezetés: A kolinerg rendszer és nikotindependencia (ND) kapcsolatával kiterjedt irodalom foglalkozik. A depresszió és a ND kétirányú, szoros kapcsolata epidemiológiai szinten jól ismert, ugyanakkor molekuláris kapcsolata nem kellően tisztázott. A ND kezelése kapcsán a társuló depresszió, illetve az alkalmazott gyógyszerek, mint pl. a vareniklin mellékhatásaként leírt megnövekedett szuicid rizikó veszélye komoly kihívást jelent a klinikus számára. Tekintettel arra, hogy a depresszió pathomechanizmusában bizonyítottan szerepet játszik az alfa4 és a béta2 alegységből felépülő nikotinos acetilkolin receptor, a nikotin legfőbb kötőhelye, az ezeket kódoló gének vizsgálatát végeztük el dohányosok körében nikotinmegvonási és depressziós tünetekkel összefüggésben. **Módszerek:** Vizsgálatunkba 255 leszokást kezdeményező dohányos felnőttet vontunk be. A fenotípus méréséhez a Fagerstrom-féle Nikotin Dependencia Tesztet (FTND), a Minnessota-féle Nikotinmegvonás Skálát (MNWS), a Zung-féle Önértékelő Depresszió Skálát (ZSDS) és a Szülői Kötődési Kérdőívet használtuk (PBI). Az önkéntes résztvevők szájnyálkahártyamintájából izoláltuk a DNS-t és Sequenom MassArray technikával genotipizáltuk a CHRNA4 és a CHRNB2 gén polimorfizmusokat. Az adatok statisztikai elemzése során ANOVA tesztet, Mann-Whitney U tesztet, lineáris regressziót, kétlépéses klaszteranalízist és hapscore tesztet alkalmaztunk. **Eredmények:** A CHRNA4 gén vizsgálata során a fenotípusváltozók klaszterelemzésével azonosítottunk 3 jól elkülöníthető alcsoportot. A legmagasabb ZSDS és MNWS pontszámmal járó csoport mint vulnerábilis klaszter jelent meg és a CHRNA4 gén polimorfizmusokból alkotott rizikó haplotípus szignifikánsan nagyobb gyakorisággal jelent meg ebben a csoportban (p=0.019). Emellett a depresszió élettartamprevalenciája ebben a csoportban volt a legmagasabb. A CHRNB2 gén hatását az anyai kötődési mintázattal interakcióban találtuk szignifikánsnak a szuicid gondolatok gyakoriságával összefüggésben (p=0.005). **Konklúzió:** A CHRNA4 és a CHRNB2 gének jelentős szerepet játszanak a dohányzáshoz társuló affektív tünetek kialakulásában. Eredményeink szerint a dohányosok körében elkülöníthető egy genetikailag meghatározott alcsoport, amelyhez jelentős megvonási és depressziós tünetek társulnak. A szuicid hajlam pathomechanizmusában a CHRNB2 gén mellett az anyai kötődési mintázat játszik jelentős szerepet a ND-ban szenvedők esetében. Eredményeink a CHRNA4 és a CHRNB2 gének farmakogenetikai vonatkozását is felvetik a vareniklinkezelés kapcsán észlelt affektív mellékhatások tekintetében. További vizsgálatok szükségesek ennek a kapcsolatnak a tisztázása céljából.
(Neuropsychopharmacol Hung 2017; 19(4): 189–196)

Kulcsszavak: nikotindependencia, nikotinmegvonási tünetek, kolinerg receptor gének, affektív megvonási tünetek, szülői kötődési minta

BEVEZETÉS

A dohányzás vezető oka az idő előtti mortalitásnak, a megelőzhető morbiditásnak és a rokkantságnak világszerte. Csak a nem fejlett országokban több mint 1 milliárd embert érint a dohányzás, és világszerte közel 5 millió ember haláláért felelős évente. A nikotindependencia (ND) – mint pszichés zavar – kezelése jelentős kihívást jelent a klinikusok számára az alkalmazott terápiás szerek mellékhatásai, azok ineffektivitása, valamint a gyakori visszaesések miatt. A dohányzáshoz társuló komorbid tünetként, megvonási tünetekként, illetve az alkalmazott leszokást segítő szerek mellékhatásaként is megjelenhet a depresszió és a szuicid rizikó emelkedése, ami az egyik legnehezebben kezelhető tünet (összefoglalást ld. Dome et al., 2010). Emellett a nikotinmegvonáskor jelentkező depresszió az egyik leggyakoribb oka a visszaesésnek (Burgess et al., 2002). Ezért a ND és a depresszió közös molekuláris, valamint pszichoszociális hátterének vizsgálata intenzíven kutatott terület.

A dohányzás során a szervezetbe jutó anyagok közül a legfontosabb pszichoaktív szer a nikotin, amely elsősorban az α4β2 típusú nikotinos acetilkolin receptorokon (nAchR) keresztül fejti ki hatását a központi idegrendszerben. A nikotin intenzíven aktiválja a mezokortikolimbikus dopaminerg rendszert, ami funkcióját tekintve az agy jutalmazó és megerősítő (reward) rendszere, és lényeges szerepet játszik a ND kialakulásában. Az α4β2 típusú receptorok a legfőbb támadáspontja a vareniklin hatóanyagú leszokást segítő gyógyszernek (Rollema et al., 2007). Éppen a hangulati élet szabályozásával való átfedés miatt a vareniklin alkalmazásával kapcsolatban az egyik legnagyobb kihívást a depresszió, illetve szuicid rizikót fokozó mellékhatás jelenti (Swan et al., 2010; Thomas et al., 2014).

A depresszió és a dohányzás komorbid megjelenésének molekuláris hátterét vizsgáló szakirodalom a kolinerg rendszer diszfunkcionális működését jelentős közös molekuláris folyamatnak tekinti. Ennek ellenére az α4 és β2 alegységeket kódoló géneket a ND és a depressziós tünetekkel összefüggésben nagyon kevés vizsgálatban elemezték. Állatkísérletes körülmények között a CHRNB2 gén expressziója jelentősen fokozódott depressziómodellben (Kroes et al., 2007). Ami a humán vizsgálatokat illeti, a CHRNA4-A3-B2 génklaszter szerepét vizsgálták soha nem dohányzó, korábban dohányos és aktuálisan is dohányzó páciensekben a depressziós és szorongásos tünetekkel összefüggésben, azonban szignifikáns hatást nem sikerült azonosítani a dohányosok esetében (Taylor et al., 2014). Ugyanakkor a nem dohányosok körében a vizsgált SNP-k mérsékelt összefüggést mutattak a szorongással. Egy farmakológiai vizsgálatban a bupropionkezelés melletti leszokási sikeresség a 3'UTR SNP-vel (rs2072661) mutatta a legrobosztusabb összefüggést egy Ach-erg és dopaminerg géneket jelölő 1200 SNP-ből álló elemzés során (Conti et al., 2008).

A CHRNA4 génre vonatkozó, depresszióval kapcsolatos tanulmányok szintén kevés számban érhetők el. A CHRNA4 gén szignifikáns hatását igazolták depressziós tünetekkel és magányosság érzéssel összefüggésben időskorú populáción (Tsai et al., 2012). További közleményben a negatív emocionalitással és affektív zavarokkal kapcsolatban számoltak be a CHRNA4 gén markáns szerepéről (Markett et al., 2011).

Az ND és a depresszió kapcsolatában a közös molekuláris háttér mellett közös pszichoszociális faktorok szerepe is valószínűsíthető. Az egyik ilyen hatás a korai életkorban tapasztalt szülői bánásmód. A diszfunkcionális szülői bánásmód negatív hatását számos pszichés folyamatban és pszichiátriai kórképben vizsgálták. A depressziós tünetek, különösen a negatív automatikus gondolatok vizsgálata során, elsősorban az anyai szeretet és törődés hiányának káros hatását igazolták, illetve az öngyilkossági magatartás esetében is hasonló eredmények születtek (Mackinnon et al., 1993; Otowa et al., 2013; Parker, 1983; Parker et al., 1995). Az anyai bánásmód hatását a dohányzásban azonban kevesen vizsgálták, és az eredmények nem egyértelműek. Egyes vizsgálatok az anyai szeretet, míg mások az anyai kontroll és ellenőrzés szerepét hangsúlyozzák a pszichopatológiás folyamatok hátterében (Chassin et al., 2005; Picotte et al., 2006).

Kutatásunk célja az anyai bánásmód vizsgálata volt leszokást kezdeményező dohányosok körében, annak a dohányzás mértékére, a ND súlyosságára és a hangulati életre való hatása genetikai markerekkel összefüggésben. Kutatásunk célja volt továbbá az is, hogy olyan, genetikai marker által meghatározott alcsoportokat azonosítsunk a dohányosok körében, amelyek tagjai fokozottan veszélyeztetettek súlyos nikotinmegvonásos és depressziós tünetek, valamint potenciális mellékhatások szempontjából.

MÓDSZEREK

A vizsgálati minta

A mintánk összesen 255 olyan dohányzó felnőttből állt, akiket budapesti és vidéki leszokást támogató pulmonológiai centrumokban toboroztunk (1. táblázat). Vizsgálatainkba azokat az egyéneket vontuk be, akik

1. táblázat A vizsgálati minta nem és életkor adatai

	1. vizsgálat	2. vizsgálat
Elemszám	236	226
Férfiak	114 (48,3%)	110 (48,7%)
Nők	122 (51,7%)	116 (51,3%)
Átlag életkor±SD	51,2±12,9	51,5±12,7

kimerítik a „rendszeres dohányos" kategóriát, amire az alábbi kritériumok jellemzőek: napi rendszerességgel az elmúlt hónapban legalább 10 szál cigaretta, valamint 10 ppm feletti kilégzett CO-szint, és 5 pont, vagy e feletti érték a Fagerstrom Nikotindependencia Teszten.

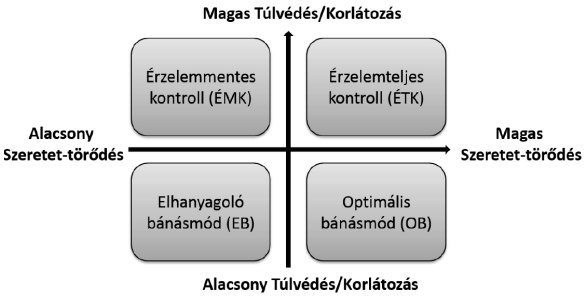
Vizsgálati eszközök

A dohányos fenotípust nagyon pontosan meghatároztuk, a napi cigarettafogyasztás (CPD), a kilélegzett CO-szint és a Fagerstrom Nikotindependencia Teszt (FTND) alkalmazásával (Heatherton et al., 1991). A CPD mennyisége alapján erős (heavy smoker, HS) és gyenge dohányos (light smoker, LS) csoportot különítettünk el, melynek során választópontként a 20 szál cigaretta napi mennyiséget használtuk irodalmi adatok alapján. A megvonásos tüneteket a Minnesota Nikotinmegvonás Skála (MNWS) segítségével mértük fel (Hughes and Hatsukami, 1986).

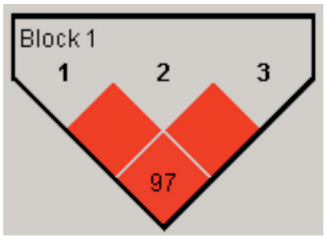
A hangulati élet felmérése céljából a Zung-féle Önértékelő Depresszió Skálát (ZSDS) (Zung et al., 1965), valamint annak a tételeiből képzett alskálákat használtuk: a teljes pontszám mellett (ZSDS-T), impulzivitási alskálát (ZSDS-I) hoztunk létre, és külön felhasználtuk a ZSDS öngyilkossági gondolatokat felmérő tételét is (ZSDS-S).

Az anyai bánásmódot a Szülői Bánásmód Kérdőív (Parental Bonding Instrument, PBI) anyai változatával térképeztük fel (Parker et al., 1979). A PBI önkitöltős kérdőív, amely retrospektív módon gyűjt adatot az élet első 16 évében szerzett tapasztalatról a szülő bánásmódról. A 25 tétel Parker és mtsai nyomán két dimenzióban méri az anyai bánásmódot: a Szeretet/Törődés és a Túlvédés/Korlátozás dimenziók mentén, amely dimenziók magas és alacsony kategóriákra bonthatóak a megfelelő vágáspontok mentén. Az így kialakított kategóriák segítségével, amelyek a magas (MSz) és az alacsony Szeretet-törődés (ASz), illetve a magas (MTK) és az alacsony Túlvédés/Korlátozás (ATK), négyféle anyai bánásmód különböztethető meg. Ezek az Optimális bánásmód (OB), amelyre a MSz és az ATK jellemző, az Érzelemmentes kontroll (ÉMK), amely az ASz és a MTK kombinációjaként jön

1. ábra A PBI négyféle anyai bánásmód kategóriája



2. ábra A CHRNAB2 génben elhelyezkedő 3 SNP kapcsoltsági térképe



1=rs6660775, 2=rs1126422, 3=rs2072660

létre, az Elhanyagoló bánásmód (EB), amelyet az ASz és az ATK jellemez, és végül az Érzelemteljes kontroll (ÉTK), amely a MSz és a MTK együttes megjelenésével jön létre (1. ábra).

Genotípizálási módszerek

Genetikai mintát a leszokni vágyó dohányos csoport résztvevőitől gyűjtöttünk, a szükséges DNS mintát szájnyálkahártyából nyertük. A genotipizálás Sequenom iPLEX MassARRAY technológia segítségével történt a Helsinki Egyetemen (Technology Center, Institute for Molecular Medicine Finland, FIMM).

A CHRNB2 gén esetében három egypontos polimorfizmus (SNP) (rs6660775, rs11264222, rs2072660) került genotipizálásra, ezek a kapcsoltság alapján egy haploblokkban helyezkednek el (Haploview). A CHRNA4 génben hét tag SNP-t genotípizáltunk (rs4522666, rs6090378, rs3787138, rs1044396, rs3787140, rs2093107, rs755203), melyek a teljes gént lefedték (2. ábra).

Statisztikai módszerek

A leíró statisztikai elemzésnél, valamint bizonyos összehasonlító vizsgálatoknál khi-négyzet próbát és Mann-Whitney U-tesztet végeztünk (SPSS 20.0 soft-

2. táblázat A három fenotípus klaszter jellemzői

	MNWS (M±SD)	ZSDS (M±SD)	CO-szint (M±SD)	*p*-érték (ANOVA)
Teljes minta	12,0±6,1	37,7±7,4	19,0±8,7	
C1 (n=110)	8,8±3,8	34,1±5,1	15,0±3,6	<0,001
C2 (n=47)	12,0±4,3	37,2±5,7	30,7±9,3	<0,001
C3 (n=44)	20,7±3,9	47,5±6,2	16,5±4,6	<0,001

3. táblázat A haplotípusok megoszlási aránya a három fenotípus klaszterben

	C1	C2	C3	*p*-érték
ATT	46%	46%	38%	0,013
ACT	41%	38%	31%	ns.
GCC	7%	7%	17%	ns.

Annak az esélye, hogy egy egyén a C3-as fenotípus klaszterbe tartozzon, közel háromszoros volt GCC haplotípus hordozása esetén (OR=2,78; *p*=0,013).

ware). Az első vizsgálatunkban kétlépéses klaszteranalízist alkalmaztunk, a haplotípus analízist pedig generalizált lineáris modell (GLM) és HapScore teszt segítségével végeztük (R 2.0. software).

A vizsgált független változók hatását a függő változókra nézve GLM és ANOVA teszt, valamint bináris logisztikus regresszió segítségével elemeztük a változók típusától függően. A genetikai asszociációs vizsgálatok során Bonferroni korrekciót alkalmaztunk.

Ahol a modell lehetőséget nyújtott erre, az elemzést korrigáltuk korra és nemre.

EREDMÉNYEK

A CHRNA4 génnel végzett vizsgálat során két-lépéses klaszter analízist végeztünk a CO-szint, a CPD, az FTND, az MNWS és a ZSDS változók bevonásával. A legmegbízhatóbb modellben az MNWS és ZSDS pontszámok, valamint a kilélegzett CO-szint szerepeltek, amelyek mentén három klaszter különült el: C1, C2 és C3.

A klaszterek közül a legmagasabb átlagos ZSDS és MNWS pontszám a C3-as klaszterben mutatkozott. Az affektív vulnerábilitás a C3-as csoportnak nemcsak a magas átlagos ZSDS pontszámában jelenik meg, hanem abban is, hogy a depresszió élettartamprevalenciája itt a legmagasabb a három klaszter közül (C1=13/113, 7/48, C3=14/48, $\chi 2=7,8$, $p=0,019$; 2. táblázat).

A CHRNA4 gén rs3787138, az rs1044396 és az rs3787140 polimorfizmusai egy haploblokkban találhatóak, a lehetséges allélkombinációk közül három esetében volt 5%-nál magasabb frekvencia, ezért ezek hatását vizsgáltuk a fenotípus változókra, majd a fenotípus klaszterekre (ATT=48%, ACT=38% és a GCC=9%). Az FTND, a kilélegzett CO-szint és a ZSDS pontszámai, illetve a haplotípusok között nem találtunk összefüggést a teljes mintában. A HapScore teszt során a legmagasabb becsült MNWS pontszám a GCC haplotípust hordozók ($p=0,040$), a legalacsonyabb pedig az ATT haplotípus hordozók esetében jelent meg ($p=0,020$).

Fontos eredményünk, hogy a GCC haplotípus, amelyben a legmagasabbnak mutatkozott a becsült MNWS pontszám a többi haplotípushoz képest, szignifikáns kapcsolatot mutatott a C3-as klaszterrel (3. táblázat).

A CHRNB2 gén vizsgálata során eredményeink szerint magasabb Szeretet-törődés átlagpontszámhoz szignifikánsan alacsonyabb depressziós pontszámok tartoznak. Ez igaznak bizonyult mind a ZSDS-T pontszám esetén ($F=8,1$; $\beta=-0,20$; $p=0,005$), mind az ZSDS-I ($F=8,1$; $\beta=-0,02$; $p=0,005$) és a ZSDS-S esetén ($F=14,8$; $\beta=-0,02$; $p<0,001$).

A Túlvédés/Korlátozás dimenzió és a depressziós pontszámok összefüggésének vizsgálata során az alacsonyabb Túlvédés/Korlátozás pontszámok esetén szignifikánsan alacsonyabb ZSDS-T ($F=4,9$; $\beta=0,15$; $p=0,028$) és alacsonyabb ZSDS-S pontszám jelent meg ($F=12,8$; $\beta= 0,02$; $p<0,001$).

A PBI binomiális változói esetén is hasonló eredményeket kaptunk.

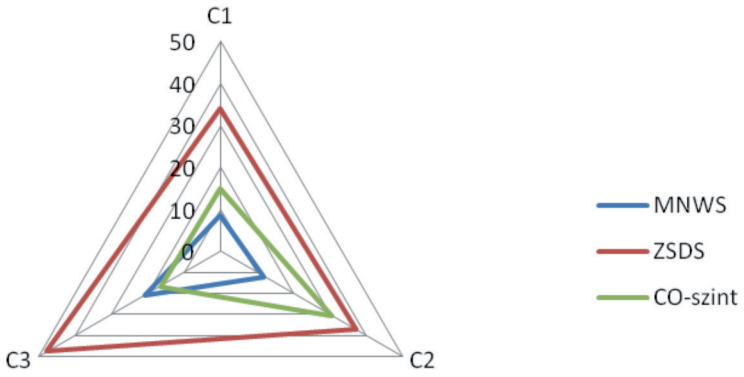
A magas Szeretet-törődés kategóriában szignifikánsan kisebb volt az átlagos ZSDS-T ($p=0,005$), ZSDS-I ($p=0,002$) és ZSDS-S ($p<0,001$) pontszám az alacsony Szeretet-törődés kategóriához képest.

A Túlvédés/Korlátozás dimenzió vizsgálata során pedig azt tapasztaltuk, hogy az alacsony kategóriában szignifikánsan alacsonyabb volt mindhárom vizsgált depressziós változó, így a ZSDS-T ($p=0,020$), a ZSDS-S ($p=0,004$) és a ZSDS-I ($p=0,017$) is a magas Túlvédés/Korlátozás kategóriához képest.

CHRNB2 gén polimorfizmusainak és a dohányos fenotípus kapcsolatának vizsgálata során az FTND tekintetében magasabb pontszámot mértünk az rs2072660 TT genotípussal rendelkezők körében a C allél hordozókhoz képest ($p=0,012$), a CPD és a kilélegzett CO-szint azonban nem mutatott összefüggést a vizsgált SNP-kel.

A CHRNB2 gén polimorfizmusai és a depressziós tünetek mértéke között sem találtunk közvetlen kapcsolatot. Amikor azonban ezen SNP-k hatását az anyai bánásmód típusokkal interakcióban vizsgáltuk

3. ábra A fenotípus klaszterek megvonás, depresszió és CO-szint paraméterei



a depressziós fenotípusra, azt találtuk, hogy az alacsony Szeretet-törődés kategóriában magasabb átlagos ZSDS-S pontszámmal rendelkeztek az rs2072660 TT genotípust hordozók a C allél hordozókhoz, illetve alacsony Szeretet-törődés kategóriába tartozókhoz képest (TT_{ASz}=2,0±1,2; n=4; TT_{MSz}=1,0±0; n=7; $CC+CT_{ASz}$=1,4±0,6; n=88; $(CC+CT)_{MSz}$=1,1±0,4; n=99; F= 5,4; p=0,021). A legmagasabb átlagos ZSDS-S pontszám azoknál mutatkozott, akikre egyaránt igaz, hogy TT hordozók, és hogy az Érzelemmentes kontroll anyai bánásmód típusba tartoznak ($TT_{ÉMK}$=2,3±1,2; n=3; $TT_{EB+OB+ÉMK}$=1,0±0; n=8; $CC+CT_{ÉMK}$=1,5±0,7; n=57; $CC+CT_{EB+OB+ÉMK}$=1,3±0,4; n= 126; F= 8,1; p=0,005).

MEGBESZÉLÉS

Kutatásunkban klaszteranalízis és haplotípus vizsgálat kombinálásával feltártunk egy olyan speciális alcsoportot, ahol az affektív vulnerábilitás fokozottan érvényesül az akut nikotinmegvonás ideje alatt, és akik esetében a megvonásos tünetek is sokkal súlyosabban jelentkeznek. Eredményeink szerint a vulnerábilis csoportba tartozók a CHRNA4 gén rizikóalléljait hordozzák.

Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy az anamnézisben szereplő depresszió súlyosabb megvonási tünetekre hajlamosít nikotin elhagyása esetén (Covey et al., 1990; Madden et al., 1997; Pergadia et al., 2010) és fokozott kockázatot jelent a leszokást követő periódusban kialakuló depressziós epizód kialakulására (Glassman et al., 2001). Saját eredményeink arra utalnak, hogy a nikotinmegvonás és a depresszió közötti kapcsolat nem általánosságban érvényes, inkább egy olyan vulnerábilis csoport esetén, amely hordozza a CHRNA4 rizikóalléljait.

A kutatásunkban szereplő allélok számos más vizsgálatban rizikóallélként kerültek leírásra. A haplotípus 2. helyén szereplő allélikus komponens (rs1044396) a súlyos dohányzással mutatott összefüggést (Breitling et al., 2009). Feng és mtsai (2004) a komplementer bázist, a T allélt találták a nikotindependenciával szemben protektív hatásúnak (Feng et al., 2004). Pszichológiai és gazdasági adatok elemzése arra utalt, hogy a pszichológiai rizikó a CHRNA4 polimorfizmussal áll összefüggésben (rs4603829, rs4522666) (Roe et al., 2009). A CHRNA4 gén 5. exonban található 3 SNP (rs1044396, rs1044394, rs1044393) a figyelmi funkciókkal mutatott szignifikáns kapcsolatot (Winterer et al., 2007). Összefoglalva tehát az rs1044396 C allélja a nikotindependenciára való hajlam kialakulásában fontos szerepet játszik, mely összhangban áll saját eredményeinkkel.

Minthogy mind a hangulatzavarok, mind pedig a megvonásos tünetek súlyossága rontja a leszokás hatékonyságát, érdemes lenne felmérni és figyelembe venni, hogy egy adott egyén milyen rizikófaktorokkal rendelkezik, és egyénre szabottan segíteni a dohányzásról való leszokás folyamatát. Tekintettel arra, hogy a vizsgálatunkban azonosított, genetikailag meghatározott alcsoporthoz szignifikánsan magas depresszióspontszám tartozott és a rizikóallélok éppen a leszokást segítő vareniklin támadáspontjául szolgáló receptor alegységet kódolják, eredményeink felvetik a CHRNA4 farmakogenomikai jelentőségét.

További vizsgálatunkban a gyermekkorban átélt anyai szeretet és törődés védőfaktornak, míg a gyermekkori túlvédés és korlátozás rizikófaktornak bizonyult a ND-hoz társuló depressziós tünetek esetében.

A kóros anyai kötődési mintázat valamint a depresszió és a szuicid magatartás közötti kapcsolatot néhány korábbi vizsgálat megerősítette ugyan (Gao et al.,

2012; Goschin et al., 2013; Otowa et al., 2013; Parker, 1983; Parker et al., 1979) de az anyai overprotection és az öngyilkosság korrelációja ellentmondásos. Egyes adatok arra utalnak, hogy az anyai túlvédés fokozza az utód szuicid hajlamát (Freudenstein et al., 2011). Emellett egy áttekintő tanulmány konklúziója szerint nem önmagában az overprotekció, hanem annak kombinációja az Érzelemmentes kontrollal az ami növeli a szuicid gondolatok, képzetek, magatartás megjelenését (Goschin et al., 2013).

Az általunk vizsgált rs2072660 SNP a CHRNB2 gén 3' UTR régiójában helyezkedik el és számos korábbi, ND-vel kapcsolatos kutatásban szerepelt. Összhangban saját eredményeinkkel a rizikóallél hordozása magasabb FTND pontszámmal járt leszokni vágyó dohányosok körében (Swan et al., 2010). A bupropionkezelés során vizsgált terápiás válasz szintén összefüggést mutatott az rs2072660-val (Conti et al., 2008). További, nikotintapasszal történő vizsgálat arra utalt, hogy az rs2072660 különböző alléljainak hordozása eltérő érzékenységgel jár a dohány hatását tekintve (Ehringer et al., 2007). Wessel és mtasi egy érdekes tanulmányban arról számoltak be, hogy a rs2072660 és a rs2072661 1 vagy 2 rizikóallél-hordozás 0,6 egységnyi emelkedést jelent az FTND átlagpontszámban (Wessel et al., 2010). Mindazonáltal, más munkacsoportok negatív eredményekről számoltak be a ND és a rs2072660 valamint az rs266071 közötti kapcsolat tekintetében (Feng et al., 2004; Li et al., 2005; Lueders et al., 2002; Silverman et al., 2000).

Ami a kolinerg rendszer szerepét illeti az affektív kórfolyamatok kialakulásában, a szakirodalomban ismert néhány erre vonatkozó adat. Állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy a prenatális stressz a hippokampális fejlődés zavarát okozhatja éppen a α4β2 receptorokon keresztül (Schulz et al., 2013). Egy teljes genom asszociációs vizsgálatban a CHRNB2 gén metilációs mintázata szignifikánsan különbözött az öngyilkosságban elhunytak és nem szuicidális elhunytak esetben (Labonte et al., 2013). Saját eredményeink felvetik a szuicidális magatartás GxExE interakciós modell lehetőségét, melyben az anyai kötődés mellet a dohányzás szerepel, mint környezeti faktor.

Ugyanakkor nem találtunk összefüggést az anyai bánásmód minősége és az FTND segítségével mért ND súlyossága, valamint a kilélegzett CO-szint között. Ebből arra következtetünk, hogy az anyai bánásmód mintázatának szerepe van a dohányzás kialakulásában, a ND súlyosságára azonban nincs döntő hatással. Az anyai bánásmód emellett a közepes vagy magas iskolai végzettségű dohányosok esetében a dohányzás mennyiségét is befolyásolja, valamint az elhanyagoló anyai bánásmód a dohányzás kialakulásának rizikóját nagymértékben fokozta.

Vizsgálataink során a CHRNB2 gén összefüggést mutatott a ND mértékével, a dohányzás mennyiségére és a depressziós tünetekre azonban nem volt hatással. Ezzel szemben a CHRNB2 gén polimorfizmusainak és az anyai bánásmódnak az együttes vizsgálata jelentős interakciós hatást igazolt a szuicid gondolatok kialakulására vonatkozóan.

Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy a CHRNB2 és a CHRNA4 a ND és a dohányzáshoz kötődő depresszió közös molekuláris faktorai. Ezt a feltevésünket támasztja alá, hogy a vareniklin – az egyik legfontosabb leszokást segítő gyógyszer – támadáspontja éppen a nAChRα4β2, és amelynek súlyos mellékhatásaként felmerült a hangulati ingadozás és az öngyilkosság.

A dohányzáshoz társuló depresszióval kapcsolatos genetikai kutatások lehetőséget nyújthatnak a jövőben egy genetikaimarker-alapon működő szűrőteszt kifejlesztésére, melynek alkalmazásával hatékonyabban tervezhető a terápia, illetve magasabb rizikójú betegek esetén pszichiáter és pszichoterapeuta bevonásával megelőzhető lenne a súlyos mellékhatások kialakulása. Egy ilyen jellegű teszttel az egyénre szabott terápia modell szellemében jelentősen lehetne javítani a leszokási eredményeken, ami hosszabb távon jobb morbiditási és mortalitási eredményekhez vezet.

Köszönetnyilvánítás: Köszönet illeti dr. Döme Balázst, dr. Kovács Pétert, dr. Dobos Juditot és az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet gondozói hálózatának munkatársait, akik segítettek kutatásunk megvalósításában. Köszönjük továbbá az önkéntes résztvevőknek szíves közreműködésüket. A kutatás a Norvég Alap támogatásával valósulhatott meg (HU0125). A közlemény írása idején dr. Lazáry Judit MTA Bolyai János kutatói ösztöndíjban részesült.

Levelező szerző: Lazáry Judit
Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: lazaryjudit@gmail.com

IRODALOM

1. Breitling, L.P., Dahmen, N., Mittelstrass, K., Rujescu, D., Gallinat, J., Fehr, C., Giegling, I., Lamina, C., Illig, T., Muller, H., Raum, E., Rothenbacher, D., Wichmann, H.E., Brenner, H., Winterer, G., 2009. Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4 polymorphisms with nicotine dependence in 5500 Germans. Pharmacogenomics J 9, 219-224.

2. Burgess, E.S., Brown, R.A., Kahler, C.W., Niaura, R., Abrams, D.B., Goldstein, M.G., Miller, I.W., 2002. Patterns of change in depressive symptoms during smoking cessation: who's at risk for relapse? J Consult Clin Psychol 70, 356-361.
3. Chassin, L., Presson, C.C., Rose, J., Sherman, S.J., Davis, M.J., Gonzalez, J.L., 2005. Parenting style and smoking-specific parenting practices as predictors of adolescent smoking onset. J Pediatr Psychol 30, 333-344.
4. Conti, D.V., Lee, W., Li, D., Liu, J., Van Den Berg, D., Thomas, P.D., Bergen, A.W., Swan, G.E., Tyndale, R.F., Benowitz, N.L., Lerman, C., Pharmacogenetics of Nicotine, A., Treatment, C., 2008. Nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit gene implicated in a systems-based candidate gene study of smoking cessation. Hum Mol Genet 17, 2834-2848.
5. Covey, L.S., Glassman, A.H., Stetner, F., 1990. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. Compr Psychiatry 31, 350-354.
6. Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M.P., Rihmer, Z., 2010. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev 34, 295-342.
7. Ehringer, M.A., Clegg, H.V., Collins, A.C., Corley, R.P., Crowley, T., Hewitt, J.K., Hopfer, C.J., Krauter, K., Lessem, J., Rhee, S.H., Schlaepfer, I., Smolen, A., Stallings, M.C., Young, S.E., Zeiger, J.S., 2007. Association of the neuronal nicotinic receptor beta2 subunit gene (CHRNB2) with subjective responses to alcohol and nicotine. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 144B, 596-604.
8. Feng, Y., Niu, T., Xing, H., Xu, X., Chen, C., Peng, S., Wang, L., Laird, N., Xu, X., 2004. A common haplotype of the nicotine acetylcholine receptor alpha 4 subunit gene is associated with vulnerability to nicotine addiction in men. Am J Hum Genet 75, 112-121.
9. Freudenstein, O., Zohar, A., Apter, A., Shoval, G., Weizman, A., Zalsman, G., 2011. Parental bonding in severely suicidal adolescent inpatients. Eur Psychiatry 26, 504-507.
10. Gao, J., Li, Y., Cai, Y., Chen, J., Shen, Y., Ni, S., Wei, Y., Qiu, Y., Zhu, X., Liu, Y., Lu, C., Chen, C., Niu, Q., Tang, C., Yang, Y., Wang, Q., Cui, W., Xia, J., Liu, T., Zhang, J., Zhao, B., Guo, Z., Pan, J., Chen, H., Luo, Y., Sun, L., Xiao, X., Chen, Q., Zhao, X., He, F., Lv, L., Guo, L., Liu, L., Li, H., Shi, S., Flint, J., Kendler, K.S., Tao, M., 2012. Perceived parenting and risk for major depression in Chinese women. Psychol Med 42, 921-930.
11. Glassman, A.H., Covey, L.S., Stetner, F., Rivelli, S., 2001. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. Lancet 357, 1929-1932.
12. Goschin, S., Briggs, J., Blanco-Lutzen, S., Cohen, L.J., Galynker, I., 2013. Parental affectionless control and suicidality. J Affect Disord 151, 1-6.
13. Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C., Fagerstrom, K.O., 1991. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 86, 1119-1127.
14. Hughes, J.R., Hatsukami, D., 1986. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. Arch Gen Psychiatry 43, 289-294.
15. Kroes, R.A., Burgdorf, J., Otto, N.J., Panksepp, J., Moskal, J.R., 2007. Social defeat, a paradigm of depression in rats that elicits 22-kHz vocalizations, preferentially activates the cholinergic signaling pathway in the periaqueductal gray. Behav Brain Res 182, 290-300.
16. Labonte, B., Suderman, M., Maussion, G., Lopez, J.P., Navarro-Sanchez, L., Yerko, V., Mechawar, N., Szyf, M., Meaney, M.J., Turecki, G., 2013. Genome-wide methylation changes in the brains of suicide completers. Am J Psychiatry 170, 511-520.
17. Li, M.D., Beuten, J., Ma, J.Z., Payne, T.J., Lou, X.Y., Garcia, V., Duenes, A.S., Crews, K.M., Elston, R.C., 2005. Ethnic- and gender-specific association of the nicotinic acetylcholine receptor alpha4 subunit gene (CHRNA4) with nicotine dependence. Hum Mol Genet 14, 1211-1219.
18. Lueders, K.K., Hu, S., McHugh, L., Myakishev, M.V., Sirota, L.A., Hamer, D.H., 2002. Genetic and functional analysis of single nucleotide polymorphisms in the beta2-neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNB2). Nicotine Tob Res 4, 115-125.
19. Mackinnon, A., Henderson, A.S., Andrews, G., 1993. Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression: a risk factor refined. Psychol Med 23, 135-141.
20. Madden, P.A., Bucholz, K.K., Dinwiddie, S.H., Slutske, W.S., Bierut, L.J., Statham, D.J., Dunne, M.P., Martin, N.G., Heath, A.C., 1997. Nicotine withdrawal in women. Addiction 92, 889-902.
21. Markett, S., Montag, C., Reuter, M., 2011. The nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 is associated with negative emotionality. Emotion 11, 450-455.
22. Otowa, T., Gardner, C.O., Kendler, K.S., Hettema, J.M., 2013. Parenting and risk for mood, anxiety and substance use disorders: a study in population-based male twins. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 48, 1841-1849.
23. Parker, G., 1983. Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression. A risk factor delineated. Arch Gen Psychiatry 40, 956-960.
24. Parker, G., Hadzi-Pavlovic, D., Greenwald, S., Weissman, M., 1995. Low parental care as a risk factor to lifetime depression in a community sample. J Affect Disord 33, 173-180.
25. Parker, G., Tupling, H., Brown, L., 1979. A parental bonding instrument. British Journal of Medical Psychology 52, 1-10.
26. Pergadia, M.L., Agrawal, A., Heath, A.C., Martin, N.G., Bucholz, K.K., Madden, P.A., 2010. Nicotine withdrawal symptoms in adolescent and adult twins. Twin Res Hum Genet 13, 359-369.
27. Picotte, D.M., Strong, D.R., Abrantes, A.M., Tarnoff, G., Ramsey, S.E., Kazura, A.N., Brown, R.A., 2006. Family and peer influences on tobacco use among adolescents with psychiatric disorders. J Nerv Ment Dis 194, 518-523.
28. Roe, B.E., Tilley, M.R., Gu, H.H., Beversdorf, D.Q., Sadee, W., Haab, T.C., Papp, A.C., 2009. Financial and psychological risk attitudes associated with two single nucleotide polymorphisms in the nicotine receptor (CHRNA4) gene. PLoS One 4, e6704.
29. Rollema, H., Chambers, L.K., Coe, J.W., Glowa, J., Hurst, R.S., Lebel, L.A., Lu, Y., Mansbach, R.S., Mather, R.J., Rovetti, C.C., Sands, S.B., Schaeffer, E., Schulz, D.W., Tingley, F.D., 3rd, Williams, K.E., 2007. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. Neuropharmacology 52, 985-994.
30. Schulz, K.M., Andrud, K.M., Burke, M.B., Pearson, J.N., Kreisler, A.D., Stevens, K.E., Leonard, S., Adams, C.E., 2013. The effects of prenatal stress on alpha4 beta2 and alpha7 hippocampal nicotinic acetylcholine receptor levels in adult offspring. Dev Neurobiol 73, 806-814.
31. Silverman, M.A., Neale, M.C., Sullivan, P.F., Harris-Kerr, C., Wormley, B., Sadek, H., Ma, Y., Kendler, K.S., Straub, R.E., 2000. Haplotypes of four novel single nucleotide polymorphisms in the nicotinic acetylcholine receptor beta2-subunit (CHRNB2) gene show no association with smoking initiation or nicotine dependence. Am J Med Genet 96, 646-653.
32. Swan, G.E., McClure, J.B., Jack, L.M., Zbikowski, S.M., Javitz, H.S., Catz, S.L., Deprey, M., Richards, J., McAfee, T.A., 2010. Behavioral counseling and varenicline treatment for smoking cessation. Am J Prev Med 38, 482-490.
33. Taylor, A.E., Fluharty, M.E., Bjorngaard, J.H., Gabrielsen, M.E., Skorpen, F., Marioni, R.E., Campbell, A., Engmann, J., Mirza, S.S., Loukola, A., Laatikainen, T., Partonen, T., Kaakinen, M., Ducci, F., Cavadino, A., Husemoen, L.L., Ahluwalia,

T.S., Jacobsen, R.K., Skaaby, T., Ebstrup, J.F., Mortensen, E.L., Minica, C.C., Vink, J.M., Willemsen, G., Marques-Vidal, P., Dale, C.E., Amuzu, A., Lennon, L.T., Lahti, J., Palotie, A., Raikkonen, K., Wong, A., Paternoster, L., Wong, A.P., Horwood, L.J., Murphy, M., Johnstone, E.C., Kennedy, M.A., Pausova, Z., Paus, T., Ben-Shlomo, Y., Nohr, E.A., Kuh, D., Kivimaki, M., Eriksson, J.G., Morris, R.W., Casas, J.P., Preisig, M., Boomsma, D.I., Linneberg, A., Power, C., Hypponen, E., Veijola, J., Jarvelin, M.R., Korhonen, T., Tiemeier, H., Kumari, M., Porteous, D.J., Hayward, C., Romundstad, P.R., Smith, G.D., Munafo, M.R., 2014. Investigating the possible causal association of smoking with depression and anxiety using Mendelian randomisation meta-analysis: the CARTA consortium. BMJ Open 4, e006141.

34. Thomas, K.H., Martin, R.M., Potokar, J., Pirmohamed, M., Gunnell, D., 2014. Reporting of drug induced depression and fatal and non-fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. BMC Pharmacol Toxicol 15, 54.
35. Tsai, S.J., Yeh, H.L., Hong, C.J., Liou, Y.J., Yang, A.C., Liu, M.E., Hwang, J.P., 2012. Association of CHRNA4 polymorphism with depression and loneliness in elderly males. Genes Brain Behav 11, 230-234.
36. Wessel, J., McDonald, S.M., Hinds, D.A., Stokowski, R.P., Javitz, H.S., Kennemer, M., Krasnow, R., Dirks, W., Hardin, J., Pitts, S.J., Michel, M., Jack, L., Ballinger, D.G., McClure, J.B., Swan, G.E., Bergen, A.W., 2010. Resequencing of nicotinic acetylcholine receptor genes and association of common and rare variants with the Fagerstrom test for nicotine dependence. Neuropsychopharmacology 35, 2392-2402.
37. Winterer, G., Musso, F., Konrad, A., Vucurevic, G., Stoeter, P., Sander, T., Gallinat, J., 2007. Association of attentional network function with exon 5 variations of the CHRNA4 gene. Hum Mol Genet 16, 2165-2174.
38. Zung, W.W., Richards, C.B., Short, M.J., 1965. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. Arch Gen Psychiatry 13, 508-515.

Maternal bonding style, cholinergic receptor gene polymorphisms in association with smoking-related depressive symptoms

Backgorund: There is accumulating evidence on the association between the cholinergic system and nicotine dependence (ND) in the literature and the bidirectional relationship of ND and depression. However, the molecular background of the development of ND and related affective phenotype is not clear. **Methods:** We recruited 255 tretament-seeking smokers into our study. For phenotyping assessments we used the Fagerstrom Nicotine Dependence Test; The Minnessotta Nicotine Withdrawal Scale; the Zung Self-Rating Depression Scale and the Parental Bonding Instrument. DNA was isolated from buccal mucosa sample and CHRNA4 and CHRNB2 gene SNPs were genotyped with MassArray Sequenom techniques. For statistical analyses ANOVA test, Mann-Whitney U test, linear regression, two-step cluster analyses and hapscore tests were performed. **Results:** Two-step cluster analysis revealed 3 well-differentiated subgroups among smokers based on phenotypic characteristics. One subgroup was associated with the highest withdrawal and depressive scores. Frequency of the risk haplotype of CHRNA4 was significantly higher in this subgroup (p=0.019). Further, lifetime prevalence of major depression was also significantly higher in this subgroup. Besides, CHRNB2 gén variants showed a significant interacting effect with maternal bonding style on suicide thoughts (p=0.005). **Conclusions:** Our results confirmed the genetic effect of CHRNA4 and CHRNB2 on smoking-related depression. These findings suggest that a genetically vulnerable subgroup can be distinguished among smokers and this subphenotype is more prone to withdrawal and depressive symptoms. Our data suggest that suicidal risk depends on both CHRNB2 gene variants and maternal bonding style. Pharmacogenetic concerns of CHRNA4 and CHRNB2 genes might be significant considering suicide as side effect of quitting therapy. Further pharmacogenetic investigations are requierd to clarify this possibility.

Keywords: nicotine dependence, nicotine withdrawal symptoms, cholinergic genes, affective withdrawal symptoms, parental bonding style