

Evaluation of the Association of *Htr2a* Gene Rs6313 Polymorphism with Heroin Dependence in a Sample from Northwest Iran

Fatemeh Mahmoudi¹ , Leila Mehdizadeh Fanid² , Narges Zeinalzadeh^{1*} , Mohammad Ali Hosseinpour Feizi¹ 

¹ Dept of Animal Sciences, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Dept of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Article Info

Article type:

Research article

Article History:

Received: 02 January 2021

Revised: 24 January 2021

Accepted: 07 June 2021

* Correspondence to:

Narges Zeinalzadeh

Dept of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Email: nzeinalzadeh@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Heroin dependence is a chronic relapsing disorder caused by a combination of genetic, epigenetic, and environmental factors. The genetic contribution in the vulnerability to heroin dependence is 40%-60%. Alterations in dopamine transport in the CNS are implicated in drug and alcohol dependence, and according to linkage studies, the *HTR2A* rs6313 single nucleotide polymorphism plays an important role in drug dependence and abuse. This case-control study aimed to investigate the association between *HTR2A* rs6313 and heroin dependence among a population from Northwest Iran.

Material & Methods: The study included a sample of 100 heroin-dependent patients and 102 control subjects. After DNA extraction from blood samples, the genotype of *HTR2A* rs6313 polymorphism was investigated among patients and controls using the PCR-RFLP method. The obtained data were analyzed in SPSS software to explore a significant association.

(Ethic code: 5/4/12152)

Findings: Frequencies of CC, CT, and TT genotypes were 23%, 50%, and 27% in the patient group and 32.35%, 44.12%, and 23.53% in the control group. According to statistical analysis, there were no significant differences between case and control groups in this regard ($P>0.05$).

Discussion & Conclusion: The results of the study could not support a significant association between *HTR2A* rs6313 polymorphism and heroin dependence in the Azeri population of Northwest Iran. This indicates the need to investigate other candidate genetic polymorphisms in the study population.

Keywords: Genetic association, Heroin dependence, *HTR2A* rs6313, Northwest of Iran, Serotonergic pathway

➤ How to cite this paper

Mahmoudi F, Mehdizadeh Fanid L, Zeinalzadeh N, Hosseinpour Feizi MA. Evaluation of the Association of *Htr2a* Gene Rs6313 Polymorphism with Heroin Dependence in a Sample from Northwest Iran. Journal of Ilam University of Medical Sciences. November 2021;29(4): 1-7.



بررسی همراهی چندشکلی rs6313 ژن HTR2A با وابستگی به هروئین در یک نمونه از شمال غرب ایران

فاطمه محمودی^۱، لیلی مهدی زاده فانید^۲، نرگس زینال زاده^{۱*}، محمدعلی حسین پور فیضی^۱

^۱ گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

^۲ گروه روان شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۳

تاریخ داوری: ۱۳۹۹/۱۱/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۱۷

نویسنده مسئول:

نرگس زینال زاده

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

Email:

nzeinalzadeh@gmail.com

مقدمه: وابستگی به هروئین یک بیماری مزمن و عودکننده مغزی است که توسط ترکیبی از عوامل ژنتیکی، اپی ژنتیکی و محیطی ایجاد می شود و سهم ژنتیک در آسیب پذیری به ایجاد این وابستگی ۴۰-۶۰ درصد است. تغییر در انتقال سروتونین در سیستم عصبی مرکزی در وابستگی به مواد مخدر و الکل دخیل است و بر اساس نتایج مطالعات همراهی، چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs6313/T102C ژن HTR2A در وابستگی به مواد نقش مهمی دارد. هدف از این مطالعه مورد-شاهدی، ارزیابی همراهی چندشکلی rs6313 ژن HTR2A و وابستگی به هروئین در نمونه ای از جمعیت شمال غرب ایران است.

مواد و روش ها: این مطالعه روی ۱۰۰ فرد بیمار وابسته به هروئین و ۱۰۲ فرد کنترل بدون وابستگی به مواد انجام شد. پس از استخراج DNA از خون، ژنوتیپ افراد نسبت به چندشکلی rs6313 ژن HTR2A با استفاده از روش PCR-RFLP تعیین گردید. آنالیز آماری داده ها برای مشخص کردن همراهی با نرم افزار SPSS vol.16 انجام پذیرفت.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ های CT,CC و TT چندشکلی rs6313 ژن HTR2A در گروه بیمار به ترتیب ۲۳، ۵۰، ۲۷ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۳۲/۳۵، ۴۴/۱۲ و ۲۳/۵۳ درصد بودند و بر اساس بررسی های آماری، تفاوت معناداری میان گروه های کنترل و بیمار وجود نداشت ($P>0.05$).

بحث و نتیجه گیری: نتایج پژوهش حاضر نتوانست شواهدی مبنی بر همراهی چندشکلی rs6313 ژن HTR2A با استعداد وابستگی به هروئین در جمعیت آذری شمال غرب ایران ارائه دهد و این مسئله بر لزوم بررسی سایر چندشکلی های ژنتیکی کاندید در جمعیت مطالعه شده دلالت دارد.

واژه های کلیدی: وابستگی به هروئین، مسیر سروتونرژیک، rs6313 HTR2A، همراهی ژنتیکی، شمال غرب ایران

← **استناد:** فاطمه، محمودی؛ مهدی زاده فانید، لیلی؛ زینال زاده، نرگس؛ حسین پور فیضی، محمدعلی. بررسی همراهی چندشکلی rs6313 ژن HTR2A با وابستگی به هروئین در یک نمونه از شمال غرب ایران. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، آبان ۱۴۰۰؛ ۲۹(۴): ۱-۷.



اعتیاد یک بیماری مزمن و عودکننده مغزی است که در اثر تکرار مصرف مواد مخدر ایجاد می‌شود و باعث ایجاد آثار نامطلوبی چون تحمل، وابستگی روانی و وابستگی فیزیکی (۱) می‌گردد. بر اساس تحقیقات صورت‌گرفته، عوامل محیطی و ژنتیکی هر دو در آسیب‌پذیری و گسترش اعتیاد نقش دارند. بر طبق مطالعات خانوادگی، دوقلویی و فرزندخواندگی، سهم ژنتیک در آسیب‌پذیری به ایجاد اعتیاد به مواد مخدر ۴۰-۶۰ درصد است (۲) و از آنجا که در بیشتر تغییرات ژنتیکی که در بروز بیماری‌های پیچیده شرکت می‌کنند، چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی دخیل هستند، الگوی وراثتی اعتیاد به صورت الیگوژنیک مطرح است (۳).

وابستگی به هروئین، مانند دیگر اختلالات مصرف مواد، اختلال پیچیده‌ای است که ناشی از اثر متقابل میان محیط و استعداد ژنتیکی است (۲) و اخیراً به مشکلی جدی در جنوب شرق و جنوب غرب آسیا تبدیل شده است (۴). با توجه به نتایج پژوهش‌های زیست‌شناختی در رابطه با نقش ژنتیک در توسعه وابستگی به مواد می‌توان چنین تحلیل کرد که برخی افراد با مصرف مواد مخدر تجربه لذت بخش نادری را کسب می‌کنند و در نتیجه، گرایش آنان به مصرف مواد مخدر بیشتر می‌شود. در واقع، سوءمصرف مواد تأثیرات نیرومندی بر سازوکار پاداش مغز و دستگاه‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند سروتونین و دوپامین دارند (۵، ۶). از سویی، طبق مطالعات پیوستگی ژنتیکی، تعدادی از ژن‌های کاندید مشارکت‌کننده در استعداد ابتلا به اختلالات مصرف مواد گزارش شده‌اند که از میان آن‌ها می‌توان به ژن‌های مسیر سروتونرژیک اشاره کرد (۷).

سروتونین انتقال‌دهنده‌ای عصبی است که به علت نقش آن در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی، جایگاه مهمی در علوم اعصاب دارد و بروز هر نوع اختلال در تولید، متابولیسم یا بازجذب سروتونین و به تبع آن، بروز اختلال در عملکرد سیستم‌های سروتونرژیک با اضطراب (۸)،

افسردگی (۹) و اسکیزوفرنی (۱۰) همراه است. با توجه به مطالعات صورت‌گرفته، سطوح پایین و غیرطبیعی سروتونین به توسعه اختلالات خلقی منجر می‌شود و رفتارهای پویای پاداش را افزایش می‌دهد و به حفظ رفتارهای اعتیادآور کمک می‌کند (۱۱)؛ از این رو، چندشکلی‌های ژن‌های درگیر در فعالیت سروتونین با تأثیر برای روی سطح و فعالیت آن می‌توانند کاندیدهای مناسبی برای مطالعات پیوستگی ژنتیکی و وابستگی به مواد مخدر باشند. ژن HTR2A یکی از ژن‌های کاندید برای این مطالعات است که گیرنده سروتونین به نام 5-HT2A را کد می‌کند.

گیرنده 5-HT2A گیرنده‌ای جفت‌شونده با G-پروتئین است که به‌طور گسترده در سراسر دستگاه عصبی مرکزی پستانداران توزیع شده است و انتقال عصبی سروتونین را تنظیم می‌کند (۱۲). این گیرنده با تنظیم و آثار دارویی مواد ضدافسردگی، ضداضطراب و ضدروان‌پریشی مرتبط است و محل اثر مواد دارویی است (۱۳)؛ همچنین نشان داده شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های سروتونین باعث تضعیف مصرف الکل در حیوانات و انسان می‌شوند (۱۴). مجموع این شواهد، ژن کدکننده گیرنده HTR2A را به‌عنوان ژن کاندید برای مصرف اعتیادی مواد و الکل مطرح می‌کنند (۱۵).

ژن HTR2A روی کروموزوم ۱۳-q۱۴-q۲۱ قرار دارد و مطالعات پیشین روی دو چندشکلی تک نوکلئوتیدی شایع آن متمرکز شده‌اند که در جمعیت اروپایی در عدم تعادل پیوستگی هستند. تک نوکلئوتیدی rs6313 یکی از این دو چندشکلی است که ارتباط آن با وابستگی و سوءمصرف مواد در جمعیت‌های مختلف مطالعه شده؛ اما نتایج متناقضی به‌دست آمده است (۱۵). چندشکلی rs6313 ژن HTR2A با اینکه توالی آمینواسیدی را تغییر نمی‌دهد؛ اما با کمیت mRNA و پروتئین ساخته شده مرتبط است و آلل T آن با افزایش در تعداد گیرنده‌های 5-HT2A در دستگاه عصبی مرکزی و آلل C، احتمالاً با بیان کمتر

گیرنده های 5-HT2A و فعالیت های پایین تر سروتونین همراه است (۱۶). هرچند که بر اساس تحقیقات جدید، چندشکلی های تک نوکلئوتیدی از مسیرهای غیرمستقیم هم می توانند بر بیان ژن ها تأثیر بگذارند (۱۷)؛ اما سازوکارهای اصلی عملکرد این چندشکلی روی بیان پروتئین کدشونده هنوز مشخص نیست و احتمال داده می شود که چندشکلی rs6313 بر پایداری mRNA خود (۱۶) یا متیلاسیون در ناحیه پروموتور ژن HTR2A تأثیر می گذارد (۱۸).

بنابراین، در مطالعه حاضر، نتایج بررسی همراهی چندشکلی T102C/rs6313 ژن HTR2A با وابستگی به هروئین در یک جمعیت آذری از شمال غرب ایران ارائه می شود.

مواد و روش ها

افراد مطالعه شده

در این پژوهش مورد-شاهدی، ژن HTR2A در ۱۰۰ فرد وابسته به هروئین مراجعه کننده به مرکز ترک اعتیاد سینا، به عنوان گروه بیمار و همچنین ۱۰۲ فرد سالم، به عنوان گروه شاهد، از نظر چندشکلی rs6313/T102C بررسی ژنوتیپی شدند. افراد گروه بیمار همگی مذکر با میانگین سنی ۴۱/۲۹ و افراد گروه کنترل نیز همگی مذکر و بدون هیچ گونه سابقه مصرف دخانیات، الکل و مواد مخدر با میانگین سنی ۴۳/۰۳ بودند. گروه مطالعه شده و گروه شاهد از نظر سن و جنس و قومیت با هم جور و همگی از جمعیت آذری شمال غرب ایران بودند. برای انجام مطالعات ژنتیکی، پیشتر خون گیری از افراد انجام شد و استخراج DNA از گلبول های سفید خون به روش نمک اشباع صورت گرفت.

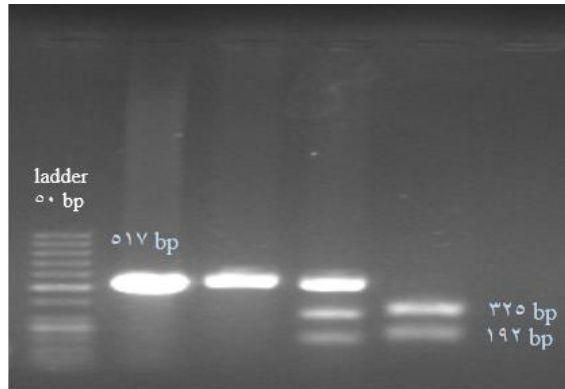
تعیین ژنوتیپ افراد و بررسی های آماری

تعیین ژنوتیپ نمونه ها با استفاده از روش چندشکلی طولی قطعات برشی (PCR-RFLP) انجام شد. برای انجام واکنش PCR از آغازگر پیشرو

5' CAGAGTGTGGGTACATCAAGGTG3' و آغازگر معکوس 5' CTAATGCCACTCACCATAC AGG3' و طبق برنامه دمایی و زمانی به شرح ذیل استفاده گردید: اعمال دمای اولیه ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه، در ادامه ۳۵ چرخه شامل واسرشت سازی در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال در دمای ۶۲ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه و مرحله بسط در ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه و در پایان، مرحله بسط نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد در دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad-آمریکا) انجام شد. برای واکنش PCR، در مجموع ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکومول از هر کدام از آغازگرهای پیشرو و معکوس با ۱۰ میکرولیتر مستر میکس PCR (Ampliqon- دانمارک) مخلوط گردید و حجم آن با آب دو بار تقطیر به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. محصول PCR که باند ۵۱۷ جفت بازی بود، با ژل آگارز ۱/۵ درصد به وسیله دستگاه ژل داک مشاهده گردید. برای تعیین ژنوتیپ ها هضم آنزیمی نمونه ها با استفاده از آنزیم برشگر MspI (Thermo Scientific-آمریکا) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و به مدت ۱ ساعت صورت گرفت. در نهایت، محصولات هضم روی ژل آگارز ۱/۵ درصد بارگذاری شد و نوع آلل و ژنوتیپ ها تعیین گردید (شکل شماره ۱). نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS vol.16 ارزیابی شد و داده ها با استفاده از آزمون مربع کای دو آنالیز گردیدند. قوت و شدت ارتباط میان چندشکلی ها و خطر وابستگی به هروئین با استفاده از نسبت شانس (OR) با فاصله اطمینان (CI) ۹۵ درصد محاسبه شد. برای همه آزمون ها، $P < 0.05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد؛ همچنین برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت مطالعه شده، از آزمون مربع کای دو استفاده گردید.

یافته ها

برای تعیین ژنوتیپ ها، اگر آنزیم محدودکننده



شکل ۱. بررسی تنوعات ژنوتیپی و آللی چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* محصولات PCR پس از هضم توسط آنزیم محدودگر *MspI* الکتروفورز شدند. از چپ به راست: ستون ۱. نشانگر وزن مولکولی ۵۰ جفت بازی، ستون ۲. محصول PCR، ستون ۳. هموزیگوت برش نخورده (TT)، ستون ۴. هتروزیگوت (CT)، ستون ۵. هموزیگوت برش خورده (CC)

۲۳/۵۳ درصد بودند و بررسی آماری نشان داد که میان گروه مطالعه شده و کنترل از لحاظ فراوانی ژنوتیپی، تفاوت معناداری وجود ندارد ($P=0/۳۳۲$) (جدول شماره ۱). فراوانی آللی نیز میان گروه مطالعه شده و کنترل بررسی گردید و فراوانی آلل های C و T در گروه مطالعه شده به ترتیب ۴۸ و ۵۲ درصد و در گروه کنترل ۴۸/۹۰ و ۵۱/۱۰ درصد بود. بر اساس بررسی های آماری، در توزیع آللی میان گروه های مطالعه شده و کنترل نیز اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد ($P=0/۸۶۰$)؛ همچنین بررسی توزیع ژنوتیپی در هر دو گروه کنترل و مبتلا بیانگر برقراری تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت مطالعه شده بود (جدول شماره ۱).

MspI ناحیه مورد بررسی را تنها در یک رشته برش دهد، سه باند با اندازه های ۵۱۷ و ۱۹۲ و ۳۲۵ جفت بازی روی ژل دیده می شود (ژنوتیپ هتروزیگوت CT). اگر این آنزیم قطعه مورد بررسی را در هر دو رشته برش دهد، دو باند با اندازه های ۱۹۲ و ۳۲۵ جفت بازی مشاهده می گردد (ژنوتیپ هموزیگوت CC) و اگر آنزیم هیچ کدام از دو رشته مورد بررسی را برش ندهد، تنها یک باند ۵۱۷ جفت بازی دیده می شود (ژنوتیپ هموزیگوت TT) (شکل شماره ۱).

فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* در گروه بیمار به ترتیب ۲۳، ۵۰ و ۲۷ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۳۲/۳۵، ۴۴/۱۲ و

جدول ۱. توزیع ژنوتیپی و آللی چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* در میان گروه وابسته به هروئین و گروه کنترل

HWE***	p***	فراوانی آلل (درصد)		p**	ژنوتیپ (درصد)			تعداد	گروه
		آلل T	آلل C		T/T	C/T	C/C		
۰/۹۸۷	۰/۸۶	۱۰۴ (۵۲)	۲۰۰ (۴۸)	۰/۳۳۲	۲۷ (۲۷)	۵۰ (۵۰)	۲۳ (۲۳)	۱۰۰	بیمار
۰/۲۶۳		۹۳ (۵۱/۱)	۱۸۲ (۴۸/۹)		۲۴ (۲۳/۵۳)	۴۵ (۴۴/۱۲)	۳۳ (۳۲/۳۵)	۱۰۲	کنترل

HWE Hardy-Weinberg equilibrium

* $P<0.05$

**The Fisher's exact p-value

***The Chi square p-value

HTR2A در میان افراد کنترل (به ترتیب ۳۲/۳۵، ۲۳/۵۳ و ۴۴/۱۲ درصد) با فراوانی آن ها در افراد بیمار (به ترتیب ۲۳، ۲۷ و ۵۰ درصد)، این تفاوت ها معنادار نیست ($P>0/۰۵$)؛ همچنین به دست آمدن فراوانی آللی (C و T) نزدیک به

بحث و نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نشان داد که با وجود تفاوت در فراوانی ژنوتیپ های هموزیگوت (TT، CC) و هتروزیگوت CT چندشکلی rs6313

هم در گروه کنترل (۴۸/۹ و ۵۱/۱ درصد) و بیمار (۴۸ و ۵۲ درصد)، نشان‌دهنده نبود ارتباط معنادار آماری میان این آلل‌ها و استعداد وابستگی به هروئین است.

فهر و همکاران (۱۹) نیز که در جمعیت آلمان، ارتباط چندشکلی rs6313 را در میان ۸۷ فرد کنترل و ۳۱۶ بیمار مبتلا به حمله خواب، اختلال اضطراب، اختلال پانیک و وابستگی به الکل بررسی کرده بودند، موفق به کشف ارتباط معناداری میان چندشکلی مذکور و هیچ کدام از این بیماری‌ها نشدند. در مطالعه آنان، برخلاف مطالعه حاضر که فراوانی آلل T در هر دو گروه بیشتر بود، فراوانی آلل C در گروه‌های گوناگون بیماری و نیز افراد کنترل، بیشتر از آلل T گزارش شد. جاکوب زیگ و همکاران (۲۰) نیز در جمعیت لهستان، به مطالعه عود وابستگی به الکل در ۲۵۴ فرد وابسته در مدت یک سال پرداختند و نشان دادند که عود به شکل معناداری با ژنوتیپ CC مرتبط است. در پژوهش دیگری روی جمعیت ژاپن، سونوکا و همکاران (۲۱) به بررسی ارتباط چندشکلی مدنظر و بیماری اسکیزوفرنی و روان‌پریشی ناشی از مصرف متامفتامین (۱۹۶ بیمار) در مقایسه با گروه کنترل پرداختند که نتایج برای هر دو بیماری بیانگر وجود نداشتن چنین ارتباطی بود. در کنار این مطالعات، بررسی هوو و همکاران (۲۲) روی همراهی چندشکلی تک نوکلئوتیدی rs6313 و وابستگی به الکل در جمعیت چینی نشان داد که فرکانس ژنوتیپ TT و آلل T در افراد با سوء مصرف الکل و دارای مشکلات رفتاری در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معناداری کمتر است. در نهایت، ساو و همکاران (۱۵) در یک مطالعه متاآنالیز که شامل بررسی نمونه‌های ۲۱ پژوهش مستقل بود، با آنالیز دوباره ۳۵۰۶ بیمار و ۳۵۵۶ فرد کنترل از جمعیت‌های آسیایی، اروپایی و هیسپانیک که سوء مصرف یا وابستگی به هروئین و متامفتامین و یا الکل داشتند، شواهدی برای همراهی چندشکلی rs6313 و موارد یادشده ارائه دادند. در مطالعه آنان، فراوانی آلل T در افراد بیمار کمتر از افراد کنترل بود و در مجموع، پی ویوی برابر با ۰/۰۴۸ بیانگر همراهی معنادار و نیرومند این

چندشکلی با وابستگی به الکل و هروئین است.

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* عامل ژنتیکی مساعدکننده برای وابستگی به هروئین در جمعیت مطالعه‌شده نیست. یکی از محدودیت‌های این مطالعه، کوچک بودن نسی نمونه‌های بررسی شده است. در اینجا، ۱۰۰ فرد مبتلا و ۱۰۲ فرد سالم مطالعه گردیدند. محدودیت دیگر این پژوهش بررسی تنها یک چندشکلی تک نوکلئوتیدی بود، هرچند که چندشکلی‌های متعددی روی ژن‌های مرتبط با وابستگی به مواد وجود دارند. در کنار این محدودیت‌های روش شناختی، مطالعه حاضر مزایایی نیز داشت؛ از جمله اینکه هر دو گروه کنترل و مبتلا از نظر جنس و سن جور شده بودند و دیگر اینکه برای رفع مشکل هتروژنی جمعیتی که درباره جمعیت کشورمان مطرح است، نمونه‌گیری تنها از افراد با نژاد آذری انجام گرفت.

در نهایت، نتایج مطالعه حاضر بیانگر نیاز ما به بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در استعداد وابستگی به هروئین و سایر مواد مخدر در جمعیت بررسی شده و نیز تکرار مطالعه حاضر در سایر نژادهای جمعیتی کشورمان ایران است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات خانم پروین آذرفام که در خون‌گیری از افراد کنترل همکاری کردند و نیز همه بیماران و افراد کنترل برای همکاری صمیمانه‌شان در پیشبرد این کار پژوهشی، تقدیر و تشکر نمایند. مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز و با کد ۵/۴/۱۲۱۵۲ تأیید شد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچگونه تعارض منافی را بر مبنای یافته پژوهش گزارش نمی‌کنند.

کد اخلاق: ۵/۴/۱۲۱۵۲

References

1. Heit HA. Addiction physical dependence and tolerance: precise definitions to help clinicians evaluate and treat chronic pain patients. *J Pain Pall Care Pharmacother* 2003; 17:15-29. doi.10.1080/j354v17n01_03.
2. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse dependence of cannabis cocaine hallucinogens sedatives stimulants and opiates in male twins. *Am J Psychiatr* 2003;160: 687-95. doi.10.1176/appi.ajp.160.4.687.
3. Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005; 6:521-32. doi.10.1038/nrg1635.
4. Kulsudjarit K. Drug problem in southeast and southwest Asia. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1025:446-57. doi.10.1196/annals.1316.055.
5. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-41. doi. 10.1016/S0079-6123(00)26022-6.
6. Yeh TL, Chen KC, Lin SH, Lee IH, Chen PS, Yao WJ, et al. Availability of dopamine and serotonin transporters in opioid dependent users--a two-isotope SPECT study. *Psychopharmacology* 2012; 220: 55-64. doi.10.1007/s00213-011-2454-6.
7. Saiz PA, Garciaportilla MP, Florez G, Arango C, Corcoran P, Morales B, et al. Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2009; 15: 695-700. doi. 10.1016/j.pnpbp.2009.03.016.
8. Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. The serotonin 1a receptor in anxiety disorders. *Biol Psychiatr* 2009; 66: 627-35. doi.10.1016/j.biopsych.2009.03.012.
9. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE, Meltzer CC, Price JC, et al. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol Behav* 2005; 85:73-81. doi.10.1016/j.physbeh.2005.04.013.
10. Grubor M, Zivkovic M, Sagud M, Perkovic MN, Mihaljevicpeles A, Pivac N, et al. Htr1a ana htr1b and htr2a and htr2c and htr6 gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in haloperidol treated patients with schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2020; 28:2345. doi. 10.3390/ijms21072345.
11. Kirby LG, Zeeb FD, Winstanley CA. Contributions of serotonin in addiction vulnerability. *Neuropharmacology* 2011; 61: 421-32. doi.10.1016/j.neuropharm.2011.03.022.
12. Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:533-54. doi.10.1016/s0091-3057(01)00746-8.
13. Reynolds GP, McGowan OO, Dalton CF. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:654-72. doi.10.1111/bcp.12312.
14. Pandey SC, Davis JM, Pandey GN. Phosphoinositide systemlinked serotonin receptor subtypes and their pharmacological properties and clinical correlates. *J Psychiatr Neurosci* 1995; 20:215-25.
15. Cao J, Liu X, Han S, Zhang C K, Liu Z, Li D. Association of the htr2a gene with alcohol and heroin abuse. *Hum Genet* 2014; 133: 357-65. doi.10.1007/s00439-013-1388-y.
16. Poleskaya OO, Sokolov BP. Differential expression of the C and T alleles of the 5-HT2a receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res* 2002; 15:812-22. doi.10.1002/jnr.10173.
17. Li Y, Shi X, Cai X, Zhu Y, Chen Y, Lai J. MicroRNA422a inhibits dcc expression in a manner dependent on snp rs12607853. *Cytogenet Genome Res* 2020; 160:3-71. doi. 10.1159/000506031.
18. Poleskaya OO, Aston C, Sokolov BP. Allele C-specific methylation of the 5-HT2a receptor gene evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase dnmt1. *J Neurosci Res* 2006; 15:362-73. doi.10.1002/jnr.20732.
19. Fehr C, Schleicher A, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Hiemke C, et al. Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2001; 25: 965-82. doi.10.1016/s0278-5846(01)00171-3.
20. Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Kopera M, Krasowska A, Wrzosek M, Matsumoto H, et al. The cc genotype in the t102c htr2a polymorphism predicts relapse in individuals after alcohol treatment. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 527-33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.004.
21. Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, et al. Association analysis of grm2 and htr2a with methamphetamine induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2010; 30:639-44. doi.10.1016/j.pnpbp.2010.03.002.
22. Hwu HG, Chen CH. Association of 5HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *Am J Med Genet* 2000; 4:797-800. doi. 10.1002/1096-8628(20001204)96:6<797:aid-ajmg20>3.0.co;2-k.