Journal of Ilam University of Medical Sciences

JIMUS

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

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

Fatemeh Mahmoudi[1], Leila Mehdizadeh Fanid[2], Narges Zeinalzadeh[1*], Mohammad Ali Hosseinpour Feizi[1]

[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

A B S T R A C T

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.

© The Author(s) Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIMUS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی همراهی چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* با وابستگی به هروئین در یک نمونه از شمال‌غرب ایران

فاطمه محمودی[۱]، لیلا مهدی‌زاده فاید[۲]، نرگس زینال‌زاده[۱*]، محمدعلی حسین‌پور فیضی[۱]

[۱] گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
[۲] گروه روان‌شناسی، دانشکدهٔ علوم تربیتی و روان‌شناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۱۳
تاریخ داوری: ۱۳۹۹/۱۱/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۱۷

نویسنده مسئول:
نرگس زینال‌زاده
گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
Email:
nzeinalzadeh@gmail.com

چکیده

مقدمه: وابستگی به هروئین یک بیماری مزمن و عودکنندهٔ مغزی است که توسط ترکیبی از عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود و سهم ژنتیک در آسیب‌پذیری 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 مطالعهٔ مورد_شاهدی، ارزیابی همراهی چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* و وابستگی به هروئین در نمونه‌ای از جمعیت شمال‌غرب 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 داده‌ها برای مشخص کردن همراهی با نرم‌افزار SPSS vol.16 انجام پذیرفت.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های CT,CC 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 ۲۳/۵۳ درصد بودند و بر اساس بررسی‌های آماری، تفاوت معناداری میان گروه‌های کنترل و بیمار وجود نداشت ($P>0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نتوانست شواهدی مبنی بر همراهی چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* با استعداد وابستگی به هروئین در جمعیت آذری شمال‌غرب ایران ارائه دهد و این مسئله بر لزوم بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در جمعیت مطالعه‌شده دلالت دارد.

واژه‌های کلیدی: وابستگی به هروئین، مسیر سروتونرژیک، *HTR2A* rs6313، همراهی ژنتیکی، شمال‌غرب ایران

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

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]

حق‌مؤلف © نویسندگان
ناشر: دانشگاه علوم پزشکی ایلام

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]

مقدمه

اعتیاد یک بیماری مزمن و عودکنندهٔ 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 ازآنجاکه در بیشتر تغییرات ژنتیکی که در بروز بیماری های پیچیده شرکت می‌کنند، چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی دخیل هستند، الگوی وراثتی اعتیاد به‌صورت 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 جنوب‌شرق و جنوب‌غرب آسیا تبدیل‌شده است (۴). با توجه به نتایج پژوهش های زیست شناختی در رابطه با نقش ژنتیک در توسعهٔ وابستگی به مواد می‌توان چنین تحلیل کرد که برخی افراد با مصرف مواد مخدر تجربهٔ لذت بخش نادری را کسب می‌کنند و درنتیجه، گرایش آنان به مصرف مواد مخدر بیشتر می‌شود. درواقع، سوءمصرف مواد تأثیرات نیرومندی بر سازوکار پاداش مغز و دستگاه‌های انتقال دهندهٔ 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 به‌تبع آن، بروز اختلال در عملکرد سیستم های سروتونرژیک با اضطراب (۸)، افسردگی (۹) و اسکیزوفرنی (۱۰) همراه است. با توجه به مطالعات صورت‌گرفته، سطوح پایین و غیرطبیعی سروتونین به توسعهٔ اختلالات خلقی منجر می‌شود و رفتارهای پویای پاداش را افزایش می‌دهد و به حفظ رفتارهای اعتیادآور کمک می کند (۱۱)؛ ازاین‌رو، چندشکلی های ژن های درگیر در فعالیت سروتونین با تأثیر برای روی سطح و فعالیت آن می توانند کاندیدهای مناسبی برای مطالعات پیوستگی ژنتیکی و وابستگی به مواد مخدر باشند. ژن HTR2A یکی از ژن‌های کاندید برای این مطالعات است که گیرندهٔ سروتونین به نام 5-HT2A را کد می‌کند.

گیرندهٔ 5-HT2A گیرنده‌ای جفت‌شونده با G-پروتئین است که به‌طور گسترده در سراسر دستگاه عصبی مرکزی پستانداران توزیع‌شده است و انتقال عصبی سروتونین را تنظیم می کند (۱۲). این گیرنده با تنظیم و آثار دارویی مواد ضدافسردگی، ضداضطراب و ضدروان‌پریشی مرتبط است و محل اثر مواد دارویی است (۱۳)؛ همچنین نشان داده‌شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های سروتونین باعث تضعیف مصرف الکل در حیوانات و انسان می‌شوند (۱۴). مجموع این شواهد، ژن کدکنندهٔ گیرندهٔ 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 به‌دست‌آمده است (۱۵). چندشکلی rs6313 ژن HTR2A با اینکه توالی آمینواسیدی را تغییر نمی دهد؛ اما با کمیت mRNA و پروتئین ساخته‌شده مرتبط است و آلل T آن با افزایش در تعداد گیرنده های 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، چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی از مسیرهای غیرمستقیم هم می‌توانند بر بیان ژن‌ها تأثیر بگذارند (۱۷)؛ اما سازوکارهای اصلی عملکرد این چندشکلی روی بیان پروتئین کدشونده هنوز مشخص نیست و احتمال داده می‌شود که چندشکلیrs6313 بر پایداری mRNA خود (۱۶) یا متیلاسیون در ناحیهٔ پروموتر ژن HTR2A تأثیر می‌گذارد (۱۸).

بنابراین، در مطالعهٔ حاضر، نتایج بررسی همراهی چندشکلی T102C/rs6313 ژن HTR2A با وابستگی به هروئین در یک جمعیت آذری از شمال‌غرب ایران ارائه می‌شود.

مواد و روش ها

افراد مطالعه‌شده

در این پژوهش مورد-شاهدی، ژن HTR2A در ۱۰۰ فرد وابسته به هروئین مراجعه‌کننده به مرکز ترک اعتیاد سینا، به‌عنوان گروه بیمار و همچنین ۱۰۲ فرد سالم، به‌عنوان 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 هیچ‌گونه سابقهٔ مصرف دخانیات، الکل و مواد مخدر با میانگین سنی ۴۳/۰۳ بودند. گروه مطالعه‌شده و گروه شاهد از نظر سن و جنس و قومیت باهم جور و همگی از جمعیت آذری شمال‌غرب ایران بودند. برای انجام مطالعات ژنتیکی، پیشتر خون‌گیری از افراد انجام شد و استخراج DNA از گلبول‌های سفید خون به روش نمک اشباع صورت گرفت.

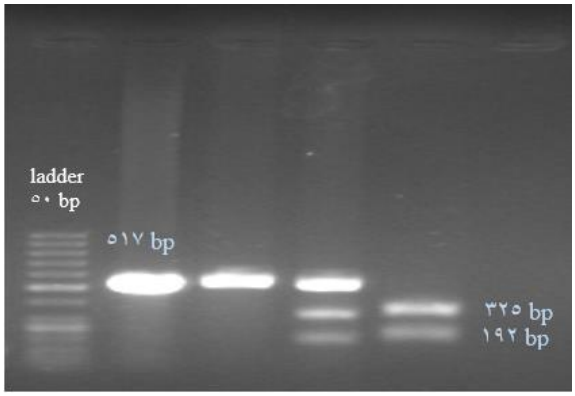
تعیین ژنوتیپ افراد و بررسی‌های آماری

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 برنامهٔ دمایی و زمانی به شرح ذیل استفاده گردید: اعمال دمای اولیه ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، در ادامه ۳۵ چرخه شامل واسرشت سازی در دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحلهٔ اتصال در دمای ۶۲ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و مرحلهٔ بسط در ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و در پایان، مرحلهٔ بسط نهایی به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد در دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad-آمریکا) انجام شد. برای واکنش PCR، درمجموع ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکومول از هرکدام 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 به‌وسیلهٔ 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 درجهٔ سانتی‌گراد و به مدت ۱ ساعت صورت گرفت. درنهایت، محصولات هضم روی ژل آگارز ۱/۵ درصد بارگذاری شد و نوع آلل و ژنوتیپ ها تعیین گردید (شکل شمارهٔ ۱). نتایج به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار 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 فاصلهٔ اطمینان (CI) ۹۵ درصد محاسبه شد. برای همهٔ آزمون ها، P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنا داری در نظر گرفته شد؛ همچنین برای بررسی تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت مطالعه‌شده، از آزمون مربع کای دو استفاده گردید.

یافته ها

برای تعیین ژنوتیپ ها، اگر آنزیم محدودکنندهٔ

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]



شکل ۱. بررسی تنوعات ژنوتیپی و آللی چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A*. محصولات PCR پس از هضم توسط آنزیم محدودگر *Msp*I 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)

*Msp*I، ناحیهٔ مورد بررسی را تنها در یک رشته برش دهد، سه باند با اندازه‌های ۵۱۷ و ۱۹۲ و ۳۲۵ جفت بازی روی ژل دیده می‌شود (ژنوتیپ هتروزیگوت CT). اگر این آنزیم قطعهٔ مورد بررسی را در هر دو رشته برش دهد، دو باند با اندازه‌های ۱۹۲ و ۳۲۵ جفت بازی مشاهده می‌گردد (ژنوتیپ هموزیگوت CC) و اگر آنزیم هیچ‌کدام از دو رشتهٔ مورد بررسی را برش ندهد، تنها یک باند ۵۱۷ جفت بازی دیده می‌شود (ژنوتیپ هموزیگوت TT) (شکل شمارهٔ ۱).

فراوانی ژنوتیپ‌های 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 ۲۳/۵۳ درصد بودند و بررسی آماری نشان داد که میان گروه مطالعه‌شده و کنترل از لحاظ فراوانی ژنوتیپی، تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۳۳۲) (جدول شمارهٔ ۱). فراوانی آللی نیز میان گروه مطالعه‌شده و کنترل بررسی گردید و فراوانی آلل های C و T در گروه مطالعه‌شده به ترتیب ۴۸ و ۵۲ درصد و در گروه کنترل ۴۸/۹۰ و ۵۱/۱۰ درصد بود. بر اساس بررسی‌های آماری، در توزیع آللی میان گروه‌های مطالعه‌شده و کنترل نیز اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد (P= ۰/۸۶۰)؛ همچنین بررسی توزیع ژنوتیپی در هر دو گروه کنترل و مبتلا بیانگر برقراری تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت مطالعه‌شده بود (جدول شمارهٔ ۱).

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

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

HWE Hardy-Weinberg equilibrium
*P<0.05
**The Fisher's exact p-value
***The Chi square p-value

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش حاضر نشان داد که با وجود تفاوت در فراوانی ژنوتیپ‌های هموزیگوت (TT،CC) و هتروزیگوت CT چندشکلی rs6313 *HTR2A* در میان افراد کنترل (به ترتیب ۳۲/۳۵، ۲۳/۵۳ و ۴۴/۱۲ درصد) با فراوانی آن‌ها در افراد بیمار (به ترتیب ۲۳، ۲۷ و ۵۰ درصد)، این تفاوت‌ها معنادار نیست (P>۰/۰۵)؛ همچنین به‌دست آمدن فراوانی آللی (C و T) نزدیک به

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]

هم در گروه کنترل (۴۸/۹ و ۵۱/۱ درصد) و بیمار (۴۸ و ۵۲ درصد)، نشان‌دهندهٔ نبودِ ارتباط معنادار آماری میان این آلل ها 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 حملهٔ خواب، اختلال اضطراب، اختلال پانیک و وابستگی به الکل بررسی کرده بودند، موفق به کشف ارتباط معناداری میان چندشکلی مذکور و هیچ‌کدام از این بیماری‌ها نشدند. در مطالعهٔ آنان، برخلاف مطالعهٔ 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 زیک و همکاران (۲۰) نیز در جمعیت لهستان، به مطالعهٔ 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 سوءمصرف الکل و دارای مشکلات رفتاری در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معناداری کمتر است. درنهایت، ساو و همکاران (۱۵) در یک مطالعهٔ متاآنالیز که شامل بررسی نمونه‌های ۲۱ پژوهش مستقل بود، با آنالیز دوبارهٔ ۳۵۰۶ بیمار و ۳۵۵۶ فرد کنترل از جمعیت‌های آسیایی، اروپایی و هیسپانیک که سوءمصرف یا وابستگی به هروئین و مفتامفتامین و یا الکل داشتند، شواهدی برای همراهی چندشکلی rs6313 و موارد یادشده ارائه دادند. در مطالعهٔ آنان، فراوانی آلل T در افراد بیمار کمتر از افراد کنترل بود و درمجموع، پی ولیوی برابر با ۰/۰۰۴۸ بیانگر همراهی معنادار و نیرومند این چندشکلی با وابستگی به الکل و هروئین است.

بر اساس نتایج مطالعهٔ حاضر، چندشکلی rs6313 ژن *HTR2A* عامل ژنتیکی مساعدکننده برای وابستگی به هروئین در جمعیت مطالعه‌شده نیست. یکی از محدودیت‌های این مطالعه، کوچک بودن نسبی نمونه‌های بررسی‌شده 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 روش‌شناختی، مطالعهٔ حاضر مزایایی نیز داشت؛ ازجمله اینکه هر دو گروه کنترل و مبتلا از نظر جنس و سن جور شده بودند و دیگر اینکه برای رفع مشکل هتروژنی جمعیتی که دربارهٔ جمعیت کشورمان مطرح است، نمونه‌گیری تنها از افراد با نژاد آذری انجام گرفت.

درنهایت، نتایج مطالعهٔ حاضر بیانگر نیاز ما به بررسی سایر چندشکلی‌های ژنتیکی کاندید در استعداد وابستگی به هروئین و سایر مواد مخدر در جمعیت بررسی‌شده و نیز تکرار مطالعهٔ 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 همهٔ بیماران و افراد کنترل برای همکاری صمیمانه‌شان در پیشبرد این کار پژوهشی، تقدیر و تشکر نمایند. مطالعهٔ حاضر در کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز و با کد ۵/۴/۱۲۱۵۲ تأیید شد.

تعارض منافع

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

کد اخلاق: ۵/۴/۱۲۱۵۲

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]

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 Psychiatr2009; 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 Behave 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. Polesskaya 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. Polesskaya 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.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2023-03-27]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.4.4.2]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.4.1]