Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Investigating the Association between Two Polymorphisms Rs2235749 and Rs910080 in the PDYN Gene and Susceptibility to Addiction

A. Hamta (PhD)[*1], P. Ghasemian Safaei (MSc)[1], R. Bayatian (MSc)[1]

1.Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, I.R.Iran.

***Corresponding Author: A. Hamta (PhD)**
Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, Arak University, Arak, I.R.Iran.
Tel: +98 (86) 32621030. **E-mail:** a-hamta@araku.ac.ir

Article Type
Research Paper

Received:
Aug 10th 2024
Revised:
Oct 27th 2024
Accepted:
Dec 2nd 2024

ABSTRACT

Background and Objective: Studies show that genetic factors, including polymorphisms, contribute to individual differences in the risk of developing addiction. One of the important genes whose polymorphisms are associated with the risk of developing addiction is the PDYN gene. The aim of this study is to investigate the association between two polymorphisms, rs2235749 and rs910080, in the PDYN gene and the susceptibility to addiction.

Methods: In this case-control study, blood samples from 80 individuals with a history of heroin or methamphetamine addiction and 80 healthy individuals with no history of use, living in Markazi province, were genotyped and compared. The genotypes of the individuals in the two groups were determined using PCR-RFLP and agarose gel electrophoresis techniques, and were examined and compared.

Findings: A significant difference was observed between the addicted and control groups for the genotypes of the rs910080 polymorphism ($p<0.000$). In this study, the frequencies of TT, CC, and CT genotypes were 43.75%, 15%, and 41.25% in the control group, and 25%, 46.25%, and 28.75% in the addicted group, respectively. No statistically significant difference was observed between the addicted and control groups for the genotypes of the rs2235749 polymorphism, and the frequencies of TT, CC, and TC genotypes were 23.75%, 40%, and 36.25% in the addicted group, and 22.5%, 33.75%, and 43.75% in the control group, respectively.

Conclusion: According to the results of this study, the CC genotype of the rs910080 polymorphism of the PDYN gene is significantly associated with addiction and increases the risk of developing addiction, while people with the CT and TT genotypes have a lower susceptibility to addiction.

Keywords: *Heroin, Polymorphism, Methamphetamine, PDYN.*

Cite this article: Hamta A, Ghasemian Safaei P, Bayatian R. Investigating the Association between Two Polymorphisms Rs2235749 and Rs910080 in the PDYN Gene and Susceptibility to Addiction. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e65.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

بررسی همراهی بین دو پلی‌مورفیسم rs2235749 و rs910080 در ژن PDYN و استعداد ابتلا به اعتیاد

احمد همتا (PhD)[1*]، پانیذ قاسمیان صفائی (MSc)[1]، راحله بیاتیان (MSc)[1]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک، اراک، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۳/۵/۲۰
اصلاح:
۱۴۰۳/۸/۶
پذیرش:
۱۴۰۳/۹/۱۲

چکیده

سابقه و هدف: مطالعات نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی از جمله پلی‌مورفیسم‌ها باعث ایجاد تفاوت‌های فردی در ریسک ابتلا به اعتیاد می‌شوند. یکی از ژن‌های مهم که پلی‌مورفیسم‌های آن مرتبط با ریسک ابتلا به اعتیاد می‌باشند ژن PDYN است. هدف از این مطالعه بررسی همراهی بین دو پلی‌مورفیسم rs2235749 و rs910080 در ژن PDYN و استعداد ابتلا به اعتیاد است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موردی- شاهدی، نمونه خون ۸۰ فرد معتاد با سابقه مصرف هروئین و یا مت‌آمفتامین و ۸۰ فرد سالم و با عدم سابقه مصرف از افراد ساکن استان مرکزی مورد بررسی قرار گرفت. ژنوتیپ افراد در دو گروه با استفاده از تکنیک PCR-RFLP و الکتروفورز ژل آگارز تعیین شده و مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری بین گروه معتاد و کنترل برای ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs910080 مشاهده شد (p=۰/۰۰۰). در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ‌های TT، CC، CT به ترتیب ۴۳/۷۵٪، ۱۵٪، ۴۱/۲۵٪ در گروه کنترل و در گروه معتاد به ترتیب ۲۵٪، ۴۶/۲۵٪، ۲۸/۷۵٪ بود. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین گروه معتاد و کنترل برای ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs2235749 مشاهده نشد و فراوانی ژنوتیپ‌های TT، CC، TC در گروه معتاد به ترتیب ۲۳/۷۵٪، ۴۰٪، ۳۶/۲۵٪ و در گروه کنترل ۲۲/۵٪، ۳۳/۷۵٪، ۴۳/۷۵٪ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، ژنوتیپ CC پلی‌مورفیسم rs910080 ژن PDYN همراهی معنی‌داری با اعتیاد دارند و ریسک ابتلا به اعتیاد را افزایش می‌دهند. در حالی که افراد با ژنوتیپ‌های CT و TT حساسیت پایین‌تری در ابتلا به اعتیاد دارند.

واژه‌های کلیدی: هروئین، پلی‌مورفیسم، مت آمفتامین،PDYN.

استناد: احمد همتا، پانیذ قاسمیان صفائی، راحله بیاتیان. بررسی همراهی بین دو پلی‌مورفیسم rs2235749 و rs910080 در ژن PDYN و استعداد ابتلا به اعتیاد. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۶۵.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد راحله بیاتیان دانشجوی رشته ژنتیک و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۰۰۰۲ دانشگاه اراک می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر احمد همتا

آدرس: اراک، دانشگاه اراک، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی. تلفن: ۰۸۶-۳۲۶۲۱۰۳۰ رایانامه: a-hamta@araku.ac.ir

مقدمه

اعتیاد یک بیماری مغزی مزمن و بازگشت کننده است که با رفتارهای مخرب و ناهنجار ارتباط دارد و همین طور یک بحران سلامت عمومی جهانی است و اثرات تباه کننده در سطح خانواده و جهان نشان می‌دهد (۲و۱). سه عامل اصلی در آسیب‌پذیری و گسترش اعتیاد شامل عوامل محیطی، اثرات فیزیولوژیکی القا شده دارو و عوامل ژنتیکی هستند که عوامل ژنتیکی تقریباً ۴۰ تا ۶۰٪ ریسک ابتلا به اعتیاد را افزایش می‌دهند (۵-۳). وراثت اعتیاد از راه‌های زیادی شامل مطالعات روی خانواده‌ها، فرزندخوانده‌ها و دوقلوها بررسی شده است و از این طریق ثابت شده است که ژنتیک در اعتیاد نقش دارد (۹-۶)؛ بنابراین با توجه به نقش ژنتیک در بسیاری از بیماری‌ها از جمله اعتیاد، شناسایی پلی‌مورفیسم‌های ژنی مرتبط با اعتیاد در هر منطقه، جهت پیشگیری و درمان به موقع اهمیت دارد (۱۲-۱۰). بر اساس مطالعات انجام شده توسط Yuanyuan و همکاران و David A Nielsen و همکاران پلی‌مورفیسم‌های ژن PDYN ریسک ابتلا به مواد اعتیادآور از جمله هروئین و کوکائین را افزایش می‌دهند (۱۴و۱۳). ژن PDYN دارای چهار اگزون است و در موقعیت 20p13 قرار گرفته و شامل ۱۵۵۳۰ باز است. PDYN پیش ساز پپتیدهای مرتبط با دینورفین است. PDYN در برخی از رفتارهای پیچیده مانند مصرف مواد مخدر نقش کلیدی دارد. DYNها که محصولات پس از ترجمه ژن PDYN هستند به گیرنده‌های مواد افیونی متصل می‌شوند، ولی در مورد اتصال به گیرنده‌های افیونی کاپا (KOR =Kappa-Opioid Receptor) ، این اتصال با میل ترکیبی بسیار بالا انجام می‌شود. DYN ها ترشح دوپامین را مهار می‌کنند، در نتیجه نقش مهمی در تنظیم منفی دوپامین دارند. DYN ها و KOR ها در نواحی از مغز که مسئول کنترل احساسات، ایجاد انگیزه‌ها و عادت‌ها و رفتارهای مرتبط با مصرف مواد مخدر است، غنی می‌باشند. (۱۸-۱۵).

دو پلی‌مورفیسم مهم ژن PDYN، rs2235749, rs910080 هستند که هر دو در تنظیم بیان ژن PDYN نقش دارند و مطالعات پیشین نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های مذکور این ژن با اعتیاد همراهی دارند. پلی‌مورفیسم rs2235749 و پلی‌مورفیسم rs910080 هر دو در ناحیه 3`UTR (3`-untranslated regions) از این ژن واقع‌شده‌اند و در تنظیم بیان ژن PDYN نقش دارند (۲۱-۱۹).

با توجه به اهمیت نقش ژن PDYN در اعتیاد و با توجه به این‌که تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی در استعداد ابتلا به اعتیاد نقش دارند، در این مطالعه بررسی همراهی بین دو پلی‌مورفیسم (rs2235749، rs910080) مهم این ژن با اعتیاد به هروئین و مت‌آمفتامین انجام شده است. این پژوهش می‌تواند در شناسایی مارکرهای ژنتیکی اعتیاد در هر منطقه و پیشگیری و درمان منطقه‌ای این بیماری در آینده نقش داشته باشد.

هدف از این مطالعه بررسی همراهی پلی‌مورفیسم‌های rs910080 و rs2235749 ژن PDYN با اعتیاد به هروئین و مت‌آمفتامین و کمک به پیشگیری از آن می‌باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد-شاهدی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه اراک با کد IR.ARAKMU.REC.1399.340، بر روی نمونه‌های خون ۸۰ مرد با سابقه مصرف هروئین و یا مت‌آمفتامین که بیش از یک سال از اعتیاد آن‌ها به هروئین و یا مت‌آمفتامین گذشته باشد و مدت‌زمان حضور آن‌ها در مرکز بازپروری اعتیاد کمتر از ۶ ماه باشد، به عنوان گروه مورد انجام شد. این نمونه‌ها از بیماران مرکز درمان و نگهداری معتادان ابراهیم‌آباد اراک، کلینیک‌ها و مراکز ترک اعتیاد در سطح استان مرکزی جمع‌آوری شد. نمونه‌های مربوط به گروه کنترل، شامل ۸۰ مرد سالم و افراد مراجعه کننده به مرکز انتقال خون اراک و تعدادی دیگر از افراد ساکن استان مرکزی که سابقه اعتیاد نداشتند، به صورت داوطلبانه گرفته شد. نمونه‌ها از نظر سن و جنس همسان سازی گردیدند. متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه برای هر دو پلی‌مورفیسم، ژنوتیپ‌های CC، TT و CT و آلل‌هایC و T بوده است.

تعیین ژنوتیپ: در این مطالعه استخراج DNA از نمونه‌های خون با استفاده از کیت استخراج DNA شرکت زیستاژن آفرین-ایران صورت گرفت. تعیین ژنوتیپ افراد کنترل و معتاد برای هر دو پلی‌مورفیسم توسط روش PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism) انجام شد. میانگین سنی افراد در گروه معتاد ۱±۴۴ سال و در گروه کنترل ۱±۴۳ سال بود. ابتدا برای هر دو پلی‌مورفیسم مورد بررسی پرایمرهای اختصاصی در سایت NCBI طراحی شدند و سپس توسط شرکت سینا کلون-ایران، سنتز شدند. توالی پرایمرهای و طول قطعه تکثیر شده این دو پلی‌مورفیسم در جدول ۱ ذکر شده است.

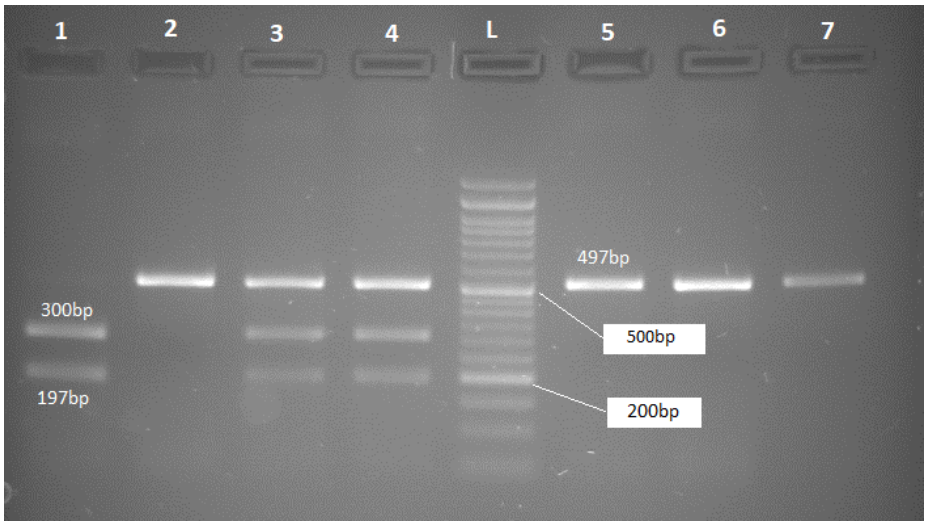
[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]

جدول ۱. توالی آغازگرهای استفاده شده در این مطالعه

اسنیپ	توالی آغازگر '۳ – '۵	اندازه قطعه تکثیری
rs910080	F:5’CAATGCCCAGTGCGTATGT3’ R:5’CTTTGGAGACGATGCTTTAGGT3’	۴۹۷ جفت باز
rs2235749	F:5’TGGAAACCAAGACATCAGG3’ R:5’TCATTGTTCAGAAAAGCACC3’	۵۷۱ جفت باز

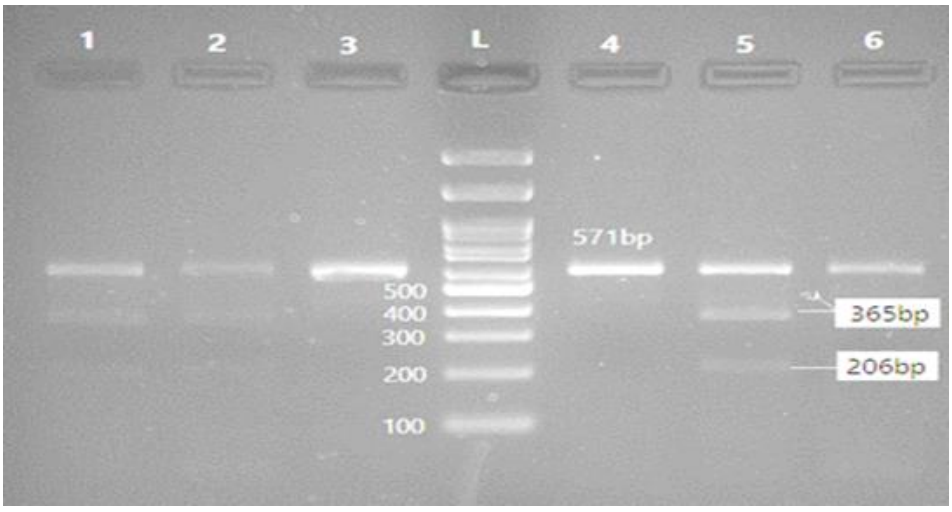
چرخه دمایی مربوط به انجام واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر Eppendorf–آلمان، برای دو پلی‌مورفیسم rs2235749 و rs910080 به ترتیب به صورت ۹۵°C، ۵ دقیقه؛ ۹۵°C، ۳۰ ثانیه، ۵۳°C، ۳۰ ثانیه، ۷۲°C، ۳۰ ثانیه و ۷۲°C، ۵ دقیقه و ۹۵°C، ۵ دقیقه، ۹۵°C، ۳۰ ثانیه و ۵۶°C، ۳۰ ثانیه، ۷۲°C، ۳۰ ثانیه و ۷۲°C، ۵ دقیقه بود. برای شناسایی پلی‌مورفیسم rs2235749 از آنزیم اختصاصی NdeI شرکت Thermo Scientific–آمریکا استفاده شد و برای شناسایی پلی‌مورفیسم rs910080 نیز از آنزیم محدود کننده Bsp1286I (SduI) شرکت Therm Scientific آمریکا، استفاده گردید.

حجم نهایی واکنش جهت انجام عمل هضم آنزیمی ۱۰/۲ میکرولیتر تعیین شد که برای پلی‌مورفیسم rs910080 مقدار سه میکرولیتر محصول PCR، ۰/۲ میکرولیتر آنزیم Bsp1286I (SduI) یک میکرولیتر بافر آنزیم و شش میکرولیتر آب مقطر استریل استفاده شد و برای پلی‌مورفیسم rs2235749 مقدار سه میکرولیتر محصول PCR، ۰/۲ میکرولیتر آنزیم NdeI، یک میکرولیتر بافر، شش میکرولیتر آب مقطر استریل استفاده شد. شرایط دمایی و زمانی برای هر دو آنزیم محدودالاثر ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت چهار ساعت بود. در پایان برای تعیین ژنوتیپ‌های حاصل، محصولات هضمی بر روی ژل آگارز حاوی ۳٪ و رنگ سیف استین شرکت سیناکلون–ایران، با ولتاژ ۱۱۰ ولت به مدت ۲۰ دقیقه توسط دستگاه Bio Rad Co–آمریکا الکتروفورز شدند و سپس جهت مشاهده قطعات برش خورده از دستگاه ژل داک شرکت Gen Flash آمریکا استفاده شد و سپس باندهای حاصله تعیین ژنوتایپ شدند، جهت تعیین اندازه باندهای مربوط به ژنوتیپ‌های مختلف هر دو پلی‌مورفیسم از DNA لدر ۱۰۰ شرکت سیناکلون–ایران استفاده گردید (شکل‌های ۲ و ۱). در این بررسی همراهی بین اعتیاد و ژنوتیپ‌ها با استفاده از نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI)، محاسبه شده است. نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون کای اسکوئر توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ تجزیه و تحلیل شدند و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.



شکل ۱. قطعات حاصل از هضم محصول PCR پلی‌مورفیسم rs910080 به‌وسیله آنزیم Bsp1286I. ژنوتیپ TT شامل یک باند ۴۹۷ جفت باز است، ژنوتیپ CT شامل سه باند ۴۹۷ و ۳۰۰ و ۱۹۷ جفت باز است و ژنوتیپ CC شامل دو باند به اندازه ۳۰۰ و ۱۹۷ جفت باز است. از لدر ۱۰۰ جهت تعیین اندازه باندها استفاده است.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]



شکل ۲. باندهای مربوط به ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم rs2235749 که توسط اثر آنزیم محدود کننده NdeI، بر روی محصول PCR حاصل گردیدند. در این ژل، ژنوتیپ CC شامل یک باند ۵۷۱ جفت باز است، ژنوتیپ TC شامل سه باند ۵۷۱ و ۳۶۵ و ۲۰۶ جفت باز است و ژنوتیپ TT شامل دو باند به اندازه ۳۶۵ و ۲۰۶ جفت باز است و لدر استفاده شده DNA لدر ۱۰۰ می‌باشد.

یافته ها

در مطالعه حاضر، نتایج، ارتباط معنی‌داری میان ژنوتیپ CC پلی‌مورفیسم rs910080 و ریسک ابتلا به اعتیاد نشان داد (p=۰/۰۰۰)، در حالی که هیچ گونه ارتباط معنی‌داری میان ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs2235749 و خطر ابتلا به اعتیاد مشاهده نشد. در مورد پلی مورفیسم rs910080 فراوانی آلل T، در دو گروه کنترل و معتاد متفاوت بود (p=۰/۰۰۰). در مورد پلی‌مورفیسم مذکور آلل C، موجب افزایش خطر ابتلا به اعتیاد شد و بررسی نتایج نشان داد که ژنوتیپ CC در مقایسه با دو ژنوتیپ CT و TT به طور معنی‌داری با خطر افزایش یافته اعتیاد مرتبط بود (p=۰/۰۰۰). همچنین ترکیب ژنوتیپ‌های CC+TC (مدل غالب) در مقایسه با ژنوتیپ TT به طور معنی‌داری با خطر افزایش یافته استعداد ابتلا به اعتیاد مرتبط بود (p=۰/۰۱۳، ۱/۱۹۲-۴/۵۶۸ :۹۵٪ CI، OR=۲/۳۳۳). فراوانی ژنوتیپ‌های TT، CC، CT به ترتیب ۴۳/۷۵٪، ۱۵٪، ۴۱/۲۵٪ در گروه کنترل و در گروه معتاد به ترتیب ۲۵٪، ۴۶/۲۵٪، ۲۸/۷۵٪ بود.

در مورد rs2235749، با توجه به نتایج به دست آمده هیچ ارتباط معنی‌داری میان آلل های این پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی و خطر ابتلا به اعتیاد مشاهده نشد. طبق نتایج آماری، میان ژنوتیپ CT و افزایش خطر ابتلا به اعتیاد، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. ترکیب ژنوتیپ‌های TC+TT نیز ارتباط معنی‌داری را نشان ندادند (p=۰/۴۱۳، ۰/۴۰۱-۰/۴۵۵ :۹۵٪ CI، OR=۰/۷۶۴) و فراوانی ژنوتیپ‌های TT، CC، TC در گروه معتاد به ترتیب ۲۳/۷۵٪، ۴۰٪، ۳۶/۲۵٪ و در گروه کنترل ۲۲/۵٪، ۳۳/۷۵٪، ۴۳/۷۵ به دست آمد (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع ژنوتیپی و آللی پلی‌مورفیسم‌های ژن PDYN در دو گروه معتاد و کنترل

متغیرها	کنترل تعداد(درصد)	معتاد تعداد(درصد)	p-value	OR	CI ۹۵%
ژنوتیپ rs910080					
TT	۳۵(۴۳/۷۵)	۲۰(٪۲۵)	۰/۰۰۰	۲/۷۸۲	-۴/۳۷۷ ۱/۷۶۹
CC	۱۲(۱۵)	۳۷(٪۴۶/۲۵)			
TC	۳۳(۴۱/۲۵)	۲۳(٪۲۸/۷۵)			
آلل rs910080					
C	٪۳۵/۶	٪۶۰/۶	۰/۰۰۰	X^2=۲۰/۰۲۸	df=۱

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]

T	٪۶۴/۴	٪۳۹/۴			
آلل rs2235749					
C	٪۵۶/۹	٪۵۸/۱	۰/۶۵۲	X^2=۰/۲۰۴	df=۱
T	٪۴۳/۱	٪۴۱/۹			
ژنوتیپ rs2235749					
TT	۱۸(۲۲/۵)	۱۹(۲۳/۷۵)	۰/۶۰۳	۰/۹۰۳	−۱/۴۰۶ ۰/۵۸۰
CC	۲۷(۳۳/۷۵)	۳۲(۴۰)			
CT	۳۵(۴۳/۷۵)	۲۹(۳۶/۲۵)			

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نتایج نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری میان ژنوتیپ CC پلی‌مورفیسم rs910080 و استعداد ابتلا به اعتیاد وجود دارد، در حالی که هیچ گونه ارتباط معنی‌داری میان ژنوتیپ‌های CC، CT، TT پلی‌مورفیسم rs2235749 و ریسک ابتلا به اعتیاد مشاهده نشد. در متاآنالیز انجام شده توسط Wang و همکارانش، تعداد ۳۱۲۹ فرد معتاد و ۳۲۸۹ فرد کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌های این تحقیق نشان داد که پلی‌مورفیسم rs910080 به طور معنی‌داری با ریسک ابتلا به اعتیاد در بین جمعیت آسیایی همبستگی دارد و میان پلی‌مورفیسم rs2235749 و با استعداد ابتلا به اعتیاد ارتباطی وجود نداشت (۲۲). این بررسی نیز با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد، علت آن نیز می‌تواند مربوط به نزدیک بودن نژاد (آسیایی) دو جمعیت بررسی شده باشد.

در مطالعه Nagaya و همکارانش بر روی ۴۵۹ مرد با وابستگی به مواد افیونی و ۵۴۳ مرد سالم به عنوان شاهد جهت تعیین ارتباط پلی‌مورفیسم‌ها rs910080 و با وابستگی به مواد افیونی در جمعیت مالزی، نتایج حاصل نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین وابستگی به مواد افیونی و rs910080 وجود دارد (۲۳). علت این هم‌خوانی نتایج می‌تواند مربوط به نزدیک بودن نژاد دو جمعیت بررسی شده و یکسان بودن موضوع بررسی (اعتیاد) و پلی‌مورفیسم‌های مطالعه شده باشد که تائید کننده نتایج پژوهش حاضر است.

نتایج مطالعه‌ای که توسط Esfahani و همکارانش بر روی ۱۵۵ معتاد به هروئین و ۱۵۰ گروه کنترل در جمعیت تهران انجام شده نیز نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری میان پلی‌مورفیسم rs910080 در ناحیه و تمایل به مصرف هروئین وجود دارد (۲۴). نتایج این مطالعه با نتایج ما مطابقت دارد و این امر می‌تواند به دلیل نزدیک بودن نژاد جمعیت تهران و اراک باشد.

یافته‌های مطالعه Hashemi و همکارانش نشان داد که rs910080 به طور قابل توجهی خطر وابستگی به هروئین را افزایش می‌دهد در حالی که پلی مورفیسم rs2235749، ژن PDYN با وابستگی به هروئین مرتبط نبودند (۲۵). این مطالعه با نتایج ما مطابقت دارد، این امر می‌تواند به دلیل نژاد انتخاب شده در یک کشور واحد باشد که دارای شرایط محیطی مشابهی هستند.

در مطالعه Şenormancı و همکاران بر روی ۱۳۴ فرد معتاد به مت آمفتامین و ۹۷ فرد کنترل در کشور ترکیه، نتایج حاصل نشان داد که پلی مورفیسم rs2235749، ریسک وابستگی به مت آمفتامین را افزایش می‌دهد (۲۶). نتیجه این مطالعه با پژوهش حاضر هم‌خوانی ندارد، علت آن هم می‌تواند مربوط به تفاوت نژادی و موقعیت جغرافیایی جمعیت‌های مورد بررسی باشد.

نتایج پژوهش Kaya-Akyüzlü و همکاران بر روی ۱۰۰ فرد معتاد به هروئین و ۱۰۸ فرد کنترل در کشور ترکیه نیز با نتایج مطالعه ما هم‌خوانی دارد و نشان می‌دهد که میان ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم rs910080 و اعتیاد به هروئین ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۲۷)، علت این هم‌خوانی نیز مربوط به یکسان بودن پلی مورفیسم‌های مورد بررسی و نزدیک بودن نژاد دو جمعیت مورد بررسی می‌باشد.

با توجه به اهمیت ژن PDYN و نقش آن در اعتیاد و ارتباط پلی مورفیسم rs910080 با افزایش خطر ابتلا به اعتیاد، می‌توان از این پلی‌مورفیسم به عنوان مارکری در پیش‌آگهی خطر استعداد به اعتیاد بهره برد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از آقای دکتر محمد دوست متخصص درمان معتادین جهت همکاری در تهیه نمونه‌ها و معاونت پژوهشی دانشگاه اراک جهت تأمین بودجه این پژوهش قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]

References

1.Olsen Y. What Is Addiction? History, Terminology, and Core Concepts. Med Clin North Am. 2022;106(1):1-12.
2.Maldonado R, Calvé P, García-Blanco A, Domingo-Rodriguez L, Senabre E, Martín-García E. Vulnerability to addiction. Neuropharmacology. 2021;186:108466.
3.Maldonado R, Calvé P, García-Blanco A, Domingo-Rodriguez L, Senabre E, Martín-García E. Genomics and epigenomics of addiction. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2021;186(3):128-39.
4.Xie X, Gu J, Zhuang D, Shen W, Li L, Liu Y, et al. Association between GABA receptor delta subunit gene polymorphisms and heroin addiction. Neurosci Lett. 2021;755:135905.
5.Reed B, Kreek MJ. Genetic Vulnerability to Opioid Addiction. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021;11(6):a039735.
6.Ghafouri-Fard S, Azari I, Hashemian F, Nejatizadeh A, Taheri M. No Association between AKT1 Polymorphisms and Methamphetamine Addiction in Iranian Population. J Mol Neurosci. 2020;70(3):303-7.
7.Chen YJ, Lu JT, Huang CW, Wu WH, Lee KF, Liu HT, et al. Pharmacogenetic study of methadone treatment for heroin addiction: associations between drug-metabolizing gene polymorphisms and treatment efficacy. Pharmacogenet Genomics. 2022;32(1):31-8.
8.Liu JL, Li SQ, Zhu F, Zhang YX, Wu YN, Yang JS, et al. Tyrosine Hydroxylase Gene Polymorphisms Contribute to Opioid Dependence and Addiction by Affecting Promoter Region Function. Neuromolecular Med. 2020;22(3):391-400.
9.Guerin AA, Spolding B, Bozaoglu K, Swinton C, Liu Z, Panizzutti Parry B, et al. Associations between methamphetamine use disorder and *SLC18A1*, *SLC18A2*, *BDNF*, and *FAAH* gene sequence variants and expression levels. Dialogues Clin Neurosci. 2024;26(1):64-76.
10.Legaki E, Tsaklakidou D, Hatzimanolis A, Segredou E, Petalotis M, Moulargiorgou G, et al. Association of Alcohol Use Disorder Risk With *ADH1B, DRD2, FAAH, SLC39A8, GCKR*, and *PDYN* Genetic Polymorphisms. In Vivo. 2022;36(5):2092-104.
11.Nemati A, Pouladi N, Hoseinpour Feizi MA, Madadi Rad R. Investigating the Role of rs1899663 G>T Polymorphism of HOTAIR Gene in Susceptibility to Breast Cancer. J Babol Univ Med Sci. 2024;26:e43. [In Persian]
12.Zorriye Mahmoud M, Ghaffarian S, Valipour M, Pouladi N, Montazeri V. The Association between ERBB4 Gene Polymorphism (SNP: Rs1972820g>A) and the Risk of Breast Cancer. J Babol Univ Med Sci. 2021;23(1):386-92. [In Persian]
13.Yuanyuan J, Rui S, Hua T, Jingjing C, Cuola D, Yuhui S, et al. Genetic association analyses and meta-analysis of Dynorphin-Kappa Opioid system potential functional variants with heroin dependence. Neurosci Lett. 2018;685:75-82.
14.Nielsen DA, Walker R, Graham DP, Nielsen EM, Hamon SC, Hillhouse M, et al. Moderation of buprenorphine therapy for cocaine dependence efficacy by variation of the Prodynorphin gene. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(6):965-73.
15.Smagin DA, Galyamina AG, Kovalenko IL, Kudryavtseva NN. Altered Expression of Genes Associated with Major Neurotransmitter Systems in the Reward-Related Brain Regions of Mice with Positive Fighting Experience. Int J Mol Sci. 2022;23(21):13644.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]

16.Zhang Y, Randesi M, Blendy JA, Kreek MJ, Butelman ER. Impact of OPRM1 (Mu-opioid Receptor Gene) A112G Polymorphism on Dual Oxycodone and Cocaine Self-administration Behavior in a Mouse Model. Neuroscience. 2024;539:76-85.

17.Johnson MA, Contoreggi NH, Kogan JF, Bryson M, Rubin BR, Gray JD, et al. Chronic stress differentially alters mRNA expression of opioid peptides and receptors in the dorsal hippocampus of female and male rats. J Comp Neurol. 2021;529(10):2636-57.

18.Yuferov V, Randesi M, Butelman ER, van den Brink W, Blanken P, van Ree JM, et al. Association of variants of prodynorphin promoter 68-bp repeats in caucasians with opioid dependence diagnosis: Effect on age trajectory of heroin use. Neurosci Lett. 2019;704:100-5.

19.Özkan-Kotiloğlu S, Kaya-Akyüzlü D, Yurdakul R, Yıldırım MA, Özgür-İlhan İ. Effect of PDYN and OPRK1 polymorphisms on the risk of alcohol use disorder and the intensity of depressive symptoms. Alcohol Alcohol. 2023;58(4):404-14.

20.Randesi M, Rotrosen J, Nunes EV, Lee JD, Novo P, Levran O, et al. Variants of opioid genes and response to treatment of opioid use disorder with buprenorphine-naloxone versus extended-release naltrexone in Caucasians. Am J Drug Alcohol Abuse. 2020;46(6):761-8.

21.Egervari G, Jutras-Aswad D, Landry J, Miller ML, Anderson SA, Michaelides M, et al. A Functional 3'UTR Polymorphism (rs2235749) of Prodynorphin Alters microRNA-365 Binding in Ventral Striatonigral Neurons to Influence Novelty Seeking and Positive Reward Traits. Neuropsychopharmacology. 2016;41(10):2512-20.

22.Wang CW, Ma M, Lu WG, Luo RQ. Association between prodynorphin gene polymorphisms and opioid dependence susceptibility: a meta-analysis. BMC Psychiatry. 2019;19(1):281.

23.Nagaya D, Zahari Z, Saleem M, Yahaya BH, Tan SC, Yusoff NM. An analysis of genetic association in opioid dependence susceptibility. J Clin Pharm Ther. 2018;43(1):80-6.

24.Esfahani VR, Saremi MA. Investigation of the Relationship between PDYN Gene Polymorphisms and Tendency to Heroin Use. Pers Med J. 2019;4(15):4-6.

25.Hashemi M, Shakiba M, Sanaei S, Shahkar G, Rezaei M, Mojahed A, et al. Evaluation of prodynorphin gene polymorphisms and their association with heroin addiction in a sample of the southeast Iranian population. Mol Biol Res Commun. 2018;7(1):1-6.

26.Şenormancı G, Turan Ç, Çelik SK, Çelik A, Edgünlü TG, Akbaş D, et al. Prodynorphin (PDYN) gene polymorphisms in Turkish patients with methamphetamine use disorder, changes in PDYN serum levels in withdrawal and the relationship between PDYN, temperament and depression. J Ethn Subst Abuse. 2022;21(2):522-37.

27.Kaya-Akyüzlü D, Özkan-Kotiloğlu S, Yalçın-Şahiner Ş, Ayaz N. Effect of PDYN rs2281285, rs2235749 and rs910080 gene polymorphisms on the intensity of depression symptoms and negative craving in heroin addicts. Arch Biol Sci. 2021;73(4):473-82.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.65]