

Genetyczne determinanty uzależnień

Alexis C. Edwards, PhD, Dace S. Svikis, PhD, Roy W. Pickens, PhD, Danielle M. Dick, PhD

- Uzależnienia od substancji psychoaktywnych są zależne od czynników genetycznych i często współwystępują.
- W celu wykrycia genów determinujących podatność na uzależnienia wykorzystywano różne techniki identyfikacji genów.
- Genetycznie ryzykowne loci często determinują uzależnienie od wielu substancji.
- Farmakogenetyka przyczynia się do rozwoju wiedzy na temat tego, w jaki sposób odmienności genetyczne wpływają na reakcję na farmakologiczne leczenie uzależnień.
- Można mieć nadzieję, że w przyszłości informacje uzyskane z badań nad genami będą mogły być wykorzystane do przeprowadzania bardziej zindywidualizowanej oceny swoistych czynników ryzyka oraz opracowania dopasowanych do pacjenta metod zapobiegania i leczenia.

Streszczenie

Uzależnienia są częste w wielu populacjach. Są determinowane przez czynniki genetyczne i środowiskowe, w stopniu umiarkowanym do znacznego zależne od czynników dziedzicznych. Uzależnienia od różnych substancji często współwystępują ze sobą. Dowody z badań na bliźniętach sugerują, że jest to spowodowane, przynajmniej częściowo, wspólnym podłożem genetycznym. Do wykrywania zależności genetycznych wykorzystuje się takie metody, jak analiza sprzężeń, badania asocjacyjne genów kandydatów czy badania asocjacyjne całego genomu. Techniki te umożliwiły identyfikację genów wpływających na rozwój uzależnienia od alkoholu, nikotyny lub nielegalnych substancji. W tym artykule dokonano przeglądu najnowszych wyników badań identyfikujących genowe loci wpływające na podatność na uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Przedyskutowano również czynniki przyczyniające się do zrozumienia podatności i leczenia z perspektywy farmakogenetycznej. Na koniec omówiono kliniczne konsekwencje aktualnego stanu wiedzy w dziedzinie genetyki uzależnień.

Wprowadzenie

W Stanach Zjednoczonych społeczne i ekonomiczne koszty zaburzeń spowodowanych używaniem alkoholu i innych substancji są znaczne. Według szacunków Office of National Drug Control Policy w 2002 roku koszty związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych przekraczały 180 miliardów USD. Podczas opracowywania tych danych brano pod uwagę związaną z zużyciem substancji przestępczość, a także potencjalne zmniejszenie produktywności w związku z niesprawnością i przedwczesnymi zgonami.¹ Niestety, dane te, chociaż znaczne, nie obejmują pełnego wpływu substancji psychoaktywnych na używające je osoby, a także na członków ich rodzin.

Uzależnienie przybiera wiele postaci, obejmując nie tylko zaburzenia spowodowane nadużywaniem substancji psychoaktywnych, ale też patologiczny hazard, żarłoczność psychiczną i wiele innych. Dla potrzeb tego artykułu ograniczono się do uzależnień związa-

nych z substancjami, szczególnie uzależnienia od alkoholu, nikotyny i nielegalnych substancji. Takie terminy, jak „uzależnienie”, „nadużywanie” lub „nałóg” są stosowane zamiennie. Trwają jednak ciągłe dyskusje nad najlepszym wykorzystywaniem tych terminów. Są określone różnice między tymi fenotypami, które wywierają wpływ na wyniki badań nad wykrywaniem genów. Omówiono loci genowe, dla których wykazywano jednoznaczny związek z różnymi postaciami uzależnień oraz z leczeniem farmakologicznym.

Genetyczna epidemiologia uzależnień

Rozpowszechnienie

Rozpowszechnienie uzależnień różni się w różnych grupach i populacjach. Uzyskane ostatnio z National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions dane dotyczące rozpowszechnienia nadużywania i uza-

Dr Edwards, post-doctoral researcher, Department of Psychiatry, Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics; dr Svikis, professor, Department of Psychology, deputy director, Institute for Women's Health; dr Pickens, professor, Department of Psychiatry, Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics; dr Dick, assistant professor of psychiatry, psychology and human and molecular genetics, Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral Genetics, Virginia Commonwealth University, Richmond.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Danielle M. Dick, PhD, Virginia Institute for Psychiatric and Behavioral genetics, Virginia Commonwealth University, Department of Psychiatry, PO Box 980126, Richmond, VA 23298-0126, Stany Zjednoczone; e-mail: ddick@vcu.edu.

leżnienia od alkoholu w ciągu całego życia szacują je, odpowiednio na 17,8 i 12,5%, przy czym rozpowszechnienie wśród mężczyzn jest prawie dwukrotnie większe niż wśród kobiet. Obserwuje się również dużą zmienność w zależności od przynależności etnicznej.² Rozpowszechnienie nadużywania nielegalnych substancji i uzależnienia od nich jest mniejsze, ale również większe wśród mężczyzn niż wśród kobiet. Kendler i Prescott³ na podstawie badania bliźniąt Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders stwierdzili, że najczęstsze w tej grupie było nadużywanie/uzależnienie od kanabinoli (7,8% u kobiet i 18,6% u mężczyzn), na drugim miejscu znajdowało się nadużywanie/uzależnienie od kokainy (odpowiednio 3,6 i 5,7%), a na ostatnim - nadużywanie/uzależnienie od opioidów (odpowiednio 0,6 i 2,0%). Uzależnienie od nikotyny występuje częściej - kryteria uzależnienia opracowane na podstawie Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) spełnia 6,5% kobiet i 16,7% mężczyzn.

Dziedziczenie

Jednym z celów badań z udziałem bliźniąt jest oszacowanie stopnia dziedziczenia danej cechy w populacji, tzn. określenie w jakim stopniu zmienność fenotypowa jest zależna od czynników genetycznych determinujących daną cechę. Badania bliźniąt prowadzone są przez porównywanie fenotypowych podobieństw między bliźniątami monozygotycznymi, które mają wspólne geny, oraz bliźniątami dizygotycznymi, dzielącymi przeciętnie połowę wspólnych genów. Stopień dziedziczenia uzależnień różni się w zależności od rodzaju substancji, populacji, wieku lub płci. W badaniach dotyczących populacji amerykańskiej, których wyniki są podobne do wyników badań europejskich prowadzonych z wykorzystaniem Swedish Twin Registry, szacuje się, że stopień dziedziczenia uzależnienia od alkoholu przeważnie mieści się w zakresie 50-60%.^{4,5} Dane szacunkowe dotyczące stopnia dziedziczenia uzależnienia od nikotyny różnią się znacznie - w zakresie od 0,30 do 0,75.^{3,6,7} W przypadku uzależnienia od nielegalnych substancji stopień dziedziczenia mieści się w zakresie od 0,30 do 0,60.^{8,9} Zmienność danych szacunkowych jest często pochodną wieku uczestników badania (udział czynników genetycznych przeważnie zwiększa się podczas rozwoju),¹⁰ różnic między badanymi grupami i dokładnych badanych cech fenotypowych. Chociaż artykuł koncentruje się na genetycznych determinantach uzależnień, należy podkreślić, że czynniki środowiskowe również odgrywają istotną rolę w rozwoju uzależnienia od alkoholu i substancji psychoaktywnych i w pewnych okolicznościach mogą łagodzić wpływ czynników genetycznych.

Współchorobowość

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że nadużywanie jednej substancji jest rzadkie. Normą jest raczej nadużywanie/uzależnienie od wielu substancji przy dużym odsetku współchorobowości związanym z substancjami z różnych grup.^{2,11} U osób z zaburzeniami spowodowanymi używaniem substancji psychoaktywnych częściej występują ponadto objawy innych zaburzeń psychicznych, w tym depresji i osobowości społecznej. Badania nad bliźniątami sugerują, że ta współzależność przynajmniej częściowo jest spowodowana wspólnym podłożem genetycznym determinującym podatność na różne postacie zaburzeń wywołanych używaniem substancji psychoaktywnych lub inne zaburzenia psychiczne. Kendler i wsp.¹² na podstawie danych uzyskanych od osób znalezionych przez Virginia Twin Registry zidentyfikowali wspólne czynniki genetyczne leżące u podstaw zaburzeń spowodowanych używaniem substancji oraz zaburzeń behawioralnych o typie eksternalizacyjnym/internalizacyjnym (np. zaburzenia zachowania, zaburzenie lękowe uogólnione). Stwierdzili, że jeden wspólny czynnik genetyczny był odpowiedzialny za 34% zmienności dotyczącej uzależnienia od alkoholu i 42% zmienności

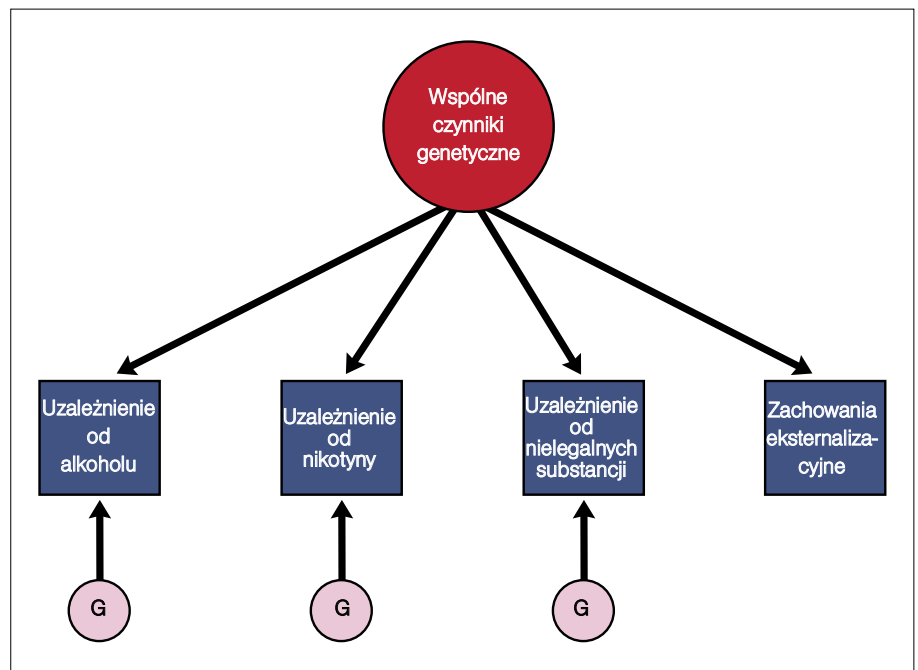
dotyczącej nadużywania/uzależnienia od innych substancji. Nie było zaskakujące, że ten sam czynnik wiązał się z występowaniem zachowań społecznych u dorosłych i zaburzeń zachowania. Uzyskane wyniki sugerują istnienie wspólnego czynnika genetycznego determinującego nadużywanie/uzależnienie od substancji i zaburzenia związane z zachowaniami eksternalizacyjnymi (rycina). Badając tylko pary bliźniąt płci męskiej z tej samej populacji Kendler i wsp.¹¹ stwierdzili, że wspólny czynnik genetyczny w znacznym stopniu determinował nadużywanie/uzależnienie od wszystkich grup nielegalnych substancji.

Próby identyfikacji genów

Dowody na znaczny stopień dziedziczenia wszystkich rodzajów uzależnień doprowadziły do podejmowania prób identyfikacji konkretnych genów. Badania komplikowało to, że zachowania związane z uzależnieniami są złożoną cechą, niejednorodną pod względem fenotypowym i genetycznym. Przypuszcza się, że na profil objawów i różnorodność obserwowanych zachowań wpływają liczne loci genowe, które różnią się pod względem kierunku wpływu i nasilenia efektu. Możliwości zrozumienia genetycznego podłoża uzależnień jeszcze bardziej komplikują inte-

RYCINA

Model obrazujący w jaki sposób czynniki genetyczne wpływają na zaburzenia związane ze stosowaniem substancji psychoaktywnych i zachowania eksternalizacyjne



Zespół wspólnych czynników genetycznych (czerwone koło) wpływa na różne postacie uzależnień i innych zachowań eksternalizacyjnych (niebieskie kwadraty). Na uzależnienia od poszczególnych substancji wpływają ponad to czynniki specyficzne (G) dla konkretnych zaburzeń (zaznaczone na różowo).

Edwards AC, Svikis DS., Pickens RW, Dick DM, *Primary Psychiatry*, Vol. 16, No 8, 2009.

rakcje między różnymi loci (epistaza) i interakcje geny-środowisko. Dlatego chociaż nadużywanie substancji psychoaktywnych i uzależnienie od nich niewątpliwie zależą od czynników genetycznych, to genetyczny przekrój tych zaburzeń jest bardziej skomplikowany niż w przypadku cech dziedziczonych zgodnie z prawami Mendla.

W celu identyfikacji genów mających znaczenie w uzależnieniach wykorzystywano kilka metod badań (tabela). Jedną z tych metod, stosowanych przy identyfikacji genów determinujących uzależnienia od substancji psychoaktywnych, jest badanie kandydatów *a priori*. Na przykład wiedza na temat właściwości farmakologicznych danej substancji była z powodzeniem wykorzystywana do identyfikacji genów determinujących podatność na uzależnienie od tej substancji przy wykorzystaniu hipotezy szlaków metabolicznych. Wraz z rosnącą dostępnością markerów genetycznych w całym genomie przewagę zyskały bardziej systematyczne metody identyfikacji genów. Takie badania są z założenia agnostyczne i polegają na skanowaniu dużego fragmentu lub całego genomu w celu wykrycia tych jego regionów, które są istotnie związane z interesującym badaczy fenotypem. Obecnie w badaniach dotyczących złożonych zaburzeń, np. zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych, często wykorzystywane są takie techniki, jak mapowanie sprzężeń czy badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association, GWAS). Można je wykorzystywać w badaniach kontrolowanych lub badaniach populacyjnych. Za pomocą tego rodzaju metod zidentyfikowano kilka genów wpływających

na podatność na uzależnienia, które opisano w dalszej części artykułu. Zwrócono szczególną uwagę na wyniki, które udało się powtórzyć. W piśmiennictwie prawie zawsze obserwuje się brak zgodności informacji na temat wpływu określonego genu na konkretny fenotyp, włącznie z niektórymi genami opisanymi poniżej. Chociaż zakres tego artykułu wyklucza dokładną analizę tych sprzeczności i omówienie możliwych przyczyn niepowodzeń powtórzenia wyników, prawdopodobne jest, że przyczyniają się do tego następujące czynniki: niejednorodność fenotypowa i genetyczna, odmienności metodologiczne w różnych próbach, niewielka moc i rozwarstwienie (stratyfikacja) populacji.

Geny uczestniczące w metabolizowaniu alkoholu

Wielokrotnie podejrzewano udział kilku genów mających znaczenie w metabolizowaniu alkoholu w rozwoju uzależnienia od alkoholu oraz determinowaniu podatności na uzależnienie od innych substancji. Dwa z nich to geny kodujące dehydrogenazę alkoholową 1B (ADH1B) uczestniczącą w konwersji etanolu do aldehydu octowego i dehydrogenazę aldehydową 2 (ALDH2), która przekształca aldehyd octowy do octanu. Aldehyd octowy jest toksyczny, a jego nagromadzenie prowadzi do nieprzyjemnej reakcji fizjologicznej, w ramach której występują bóle głowy, nudności i palpacje serca. Polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizowanie alkoholu, które wpływają na stężenie aldehydu octowego, może wywierać znaczny wpływ na zachowania związane z piciem.¹³ Na przykład allel

ADH1B*2 powoduje szybkie utlenianie etanolu i chroni przed rozwojem uzależnienia od niego. Efekt ten jest najbardziej wyraźny w populacji wschodnioazjatyckiej, w której obserwuje się dużą częstość występowania tego allelu. Osoby będące nosicielami co najmniej jednego takiego allelu są w o wiele mniejszym stopniu narażone na rozwój uzależnienia od alkoholu. Również osoby z co najmniej jednym allelem ALDH2*2 są silnie chronione przed rozwojem uzależnienia od alkoholu. Ten allel ma charakter negatywnie dominujący, a jego nosiciele charakteryzują się istotnie mniejszą szybkością konwersji aldehydu octowego, co wiąże się z doświadczaniem nieprzyjemnych objawów somatycznych po spożyciu alkoholu.¹⁴

Geny uczestniczące w metabolizowaniu alkoholu próbowano zidentyfikować również w ramach systematycznych badań genomu. W badaniach skanowania genomu metodą sprzężeń zidentyfikowano ADH3, gen dehydrogenazy alkoholowej, który był związany z uzależnieniem od alkoholu¹⁵ i nadużywaniem wielu substancji,¹⁶ podobnie jak gen ADH4.¹⁷ Kuo i wsp.¹⁸ na podstawie Irish Affected Sib Pair Study stwierdzili zależność między uzależnieniem od alkoholu a licznymi genami dehydrogenazy alkoholowej, jak również ALDH2. Badania całego genomu metodą sprzężeń w tej próbie wykazały również istnienie loci podatności na chromosomie 4 w regionie, w którym znajduje się kilka genów ADH.¹⁹

Układ kwasu γ -aminomasłowego

Układ kwasu γ -aminomasłowego (GABA) jest integralnym elementem behawioralnej reakcji na alkohol. Receptory GABA_A są wrażliwe na alkohol, a ich aktywacja może powodować sedację, zaburzenia ruchowe i działanie przeciwłkowe; może również wpływać na reakcję na alkohol związaną z układem nagrody.²⁰ W całym genomie spotykane są zlepkki genów kodujących receptory GABA_A, szczególnie w obrębie chromosomów 4, 5 i 15.²¹ Szczególnie zainteresowanie budzi fragment na chromosomie 4 jako region, na którym znajdują się te geny, badany kilkakrotnie metodą sprzężeń.^{15,22,23} Polimorfizm dwóch genów receptora GABA_A, GABRA2^{22,24,25} i GABRG1²⁵, był kojarzony z podatnością na uzależnienie od alkoholu, jak również odpowiadał za oscylacje aktywności mózgu, ednofenotyp uzależnienia od alkoholu.^{22,26} GABRA2 był również związany z uzależnieniem od nielegalnych substancji, osobowością społeczną i zaburzeniami zachowania, co sugeruje, że jego gen może uczestniczyć w patogenezie uzależnień za pośrednictwem ogólnych szlaków odpowiedzialnych za zachowania eksternalizacyjne.²⁷

TABELA

Zalety i ograniczenia różnych metod identyfikacji genów

Identyfikacja genów Metoda	Zalety	Ograniczenia
Mapowanie sprzężeń	Systematyczne skanowanie genomu Różne markery mogą występować u różnych rodzin Potrzeba mniej markerów (w porównaniu z GWAS)	Słaba rozdzielczość – piki sprzężeń nie pozwalają na precyzyjne zlokalizowanie genów Niezbędna duża moc, trzeba przebadać wielu członków rodziny
Badania asocjacyjne genów kandydatów	Niezależne od rodzin, których wielu członków choruje Duża rozdzielczość Stosunkowo niska cena	Uzależnione od hipotezy Oparte na założeniu, że ten sam marker występuje w różnych rodzinach
GWAS	Systematyczne skanowanie genomu Agnostyczne (nieoparte na hipotezie); możliwość identyfikacji nowych genów Duża rozdzielczość	Bardziej kosztowne; potrzeba wielu markerów Wielokrotne badania; możliwość wyników fałszywie dodatnich Oparte na założeniu, że ten sam marker występuje w różnych rodzinach

GWAS – badania asocjacyjne całego genomu.

Edwards AC, Svikis DS., Pickens RW, Dick DM, *Primary Psychiatry*, Vol. 16, No 8, 2009.

Inne geny związane z GABA o przypuszczalnym znaczeniu w uzależnieniu od alkoholu to GABRA1,^{25,28} inny receptor GABA_A, i gen dekarboksylazy glutaminianu,²⁹ który koduje enzym ograniczający szybkość syntezy GABA. Przypuszczano, że GABRA1 ma znaczenie w zaburzeniach związanych z używaniem alkoholu w dwóch odrębnych populacjach – u fińskich mężczyzn rasy kaukaskiej i Indian z Wielkich Równin (mężczyzn i kobiet). Polimorfizm genu dekarboksylazy-1 glutaminianu jest swoiście związany z wiekiem, w którym dochodzi do rozwoju uzależnienia od alkoholu. GABRG3 był związany z uzależnieniem od alkoholu w próbie ocenianej w ramach Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism.³⁰ Wpływ przekaznictwa GABA-ergicznego na związane z alkoholem fenotypy jest wszechobecny, co powoduje, że jest ona fascynującym obiektem przyszłych badań. Co ciekawe, podejrzewano, że układ GABA-ergiczny ma znaczenie również w uzależnieniu od nikotyny: GABRA4 był głównym genem kandydującym w dużym badaniu kontrolowanym,³¹ w którym z wykorzystaniem FTND analizowano ponad 300 genów pod kątem ich związku z uzależnieniem od nikotyny.

Neuropeptyd Y

Neuropeptyd Y (NPY) budzi zainteresowanie w związku z nadużywaniem substancji psychoaktywnych częściowo ze względu na udowodnione znaczenie w reakcji na stres. NPY ulegający ekspresji w całej korze mózgu wywiera działanie przeciwłękowe, przeciwdepresyjne i sedatywne, częściowo, jak się wydaje, przez receptor Y1.³² Wiązanie się z receptorami Y2 przypuszczalnie wpływa na emocje.³² Działania te mają znaczenie w rozwoju nadużywania substancji i uzależnienia od nich, ponieważ substancja może być przyjmowana z początku w celu samoregulacji występujących zaburzeń psychicznych. Pierwszy empiryczny dowód na wpływ NPY na używanie alkoholu pochodzi z badań na modelach zwierzęcych, w których stwierdzono, że stężenia NPY są odwrotnie związane ze spożyciem etanolu.³³ Z kolei wariant genu NPY był związany ze spożyciem alkoholu u ludzi.³⁴ Odmiany receptora Y1 były związane z preferencją alkoholu,³⁵ polimorfizm pojedynczego nukleotydu NPY2R był związany z wieloma fenotypami uzależnień,³⁶ a NPY5R był związany z odstawieniem alkoholu.³⁶

Podejrzewano wpływ wariantów genetycznych związanych z NPY na uzależnienie od nikotyny. Posługując się metodą analizy sprzężeń i mikromacierzy, wykazano związek z uzależnieniem kilku receptorów (NPY2R, NPY1R i NPY5R).³⁷ Chociaż charakter zależności między NPY a nikotyną pozostaje niejasny, w badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że NPY łagodzi objawy odsta-

wienne,³⁸ a nikotyna może wpływać na rolę NPY w regulacji apetytu.³⁹

Dopamina i układ nagrody

Geny kodujące elementy układu dopaminergicznego są uważane *a priori* za kandydatów na geny związane z uzależnieniami od substancji psychoaktywnych, co przynajmniej częściowo jest uwarunkowane rolą dopaminy (D) w układzie nagrody.⁴⁰ Szczególnie dużo uwagi poświęcano receptorowi D2 (DRD2). Ostatnio stwierdzono, że różne warianty genetyczne DRD2 były związane z uzależnieniem od metamfetaminy,⁴¹ heroiny,⁴² paleniem tytoniu⁴³ i uzależnieniem od alkoholu⁴⁴ (choć Dick i wsp.⁴⁵ uzyskali wyniki wskazujące na znaczenie sąsiedniego genu ANKK1 w uzależnieniu od alkoholu, a Gelernter i wsp.⁴⁶ w uzależnieniu od nikotyny), uzależnieniem od kokainy,⁴⁷ a także z wieloma innymi zaburzeniami psychicznymi niezależnymi od substancji psychoaktywnych i innymi zachowaniami impulsywnymi lub związanymi z uzależnieniami.⁴⁸ Inny receptor dopaminowy, DRD4, również był związany z fenotypami uzależnień, w tym uzależnieniem od opioidów,⁴⁹ paleniem⁵⁰ i używaniem alkoholu.⁵¹ W wielu badaniach dotyczących uzależnień zwracano uwagę również na gen transportera dopaminy i O-metylotransferazy katecholaminowej, enzymu rozkładającego dopaminę. Wykazano, że warianty tego genu były związane ze stymulacją układu nagrody,⁵² uzależnieniem od opioidów⁵³ i uzależnieniem od nikotyny.⁵⁴ Chociaż czynnościowe działania tych polimorfizmów nie są dobrze poznane, wykazano, że niektóre z nich wpływają na stopień ekspresji genów, napięcie dopaminergiczne i wrażliwość na istotne bodźce.

Receptory nikotynowe

Genami kandydatami, które mogą mieć znaczenie w rozwoju uzależnienia od nikotyny, często są geny mające znaczenie w odbieraniu związanych z nią bodźców i przekazywanie zależnych od niej sygnałów. Są to m.in. geny kodujące receptory nikotynowe CHRNA6 i CHRNB3. Polimorfizm tych genów był związany odpowiednio z uzależnieniem od tytoniu i liczbą podejmowanych prób zaprzestania palenia.⁵⁵ Odmiany CHRNA5 były związane z nasileniem palenia; receptory te znajdowano w neuronach dopaminergicznych i GABA-ergicznych.⁵⁶ Na podstawie danych uzyskanych metodą sprzężeń, mikroanalizy i metod bioinformatycznych podejrzewano, że CHRNA2 wpływa na uzależnienie od nikotyny.³⁷ Posługując się metodą sprzężeń i kolejnych asocjacji, CHRNB1 zidentyfikowano jako gen kandydat potencjalnie związany z uzależnieniami.³⁷ Saccone i wsp.³⁰ uzyskali mocne dowody na to, że CHRNB3 i CHRNA5 są związane

z uzależnieniem od nikotyny. Pierwszy gen wcześniej zidentyfikowano metodą GWAS w badaniu prowadzonym na grupie ponad 1000 osób uzależnionych od nikotyny z prawie tak samo liczną grupą kontrolną.⁵⁶

CHRM2

Wydaje się, że na różne postacie stosowania substancji psychoaktywnych wpływa również gen kodujący receptor muskarynowy dla acetylocholino typu M2 (CHRM2). Analiza sprzężeń w całym genomie w kierunku genów podatności na rozwój uzależnienia od alkoholu w próbie COGA wykryła pik sprzężeń na chromosomie 7¹⁴, w pobliżu CHRM2. Następnie obszar ten zidentyfikowano w skanowaniu metodą sprzężeń, oceniając wywołaną reakcję w postaci oscylacji P300 (potencjalny endofenotyp oznaczający podatność na uzależnienie od alkoholu).⁵⁸ Wang i wsp.⁵⁹ przeprowadzili badania asocjacji i analizy haplotypu w ramach CHRM2 i uzyskali dodatnie wyniki dla osób, u których uzależnienie od alkoholu współwystępowało z „dużą” depresją. Od tej pory ten gen związane z uzależnieniami od innych substancji psychoaktywnych,⁶⁰ zaburzeniami afektywnymi⁶⁰ i inteligencją.⁶¹

Farmakogenetyka

Farmakogenetyka koncentruje się na wykrywaniu wariantów genetycznych, które wpływają na fizjologiczną reakcję na substancje psychoaktywne, w tym narkotyki i leki (np. leki przeciwdepresyjne). Jednym z celów tej dyscypliny jest dążenie do zindywidualizowanego leczenia, tzn. możliwości dopasowywania postępowania klinicznego do indywidualnych cech genetycznych danej jednostki.⁶² Uważa się, że w przypadku uzależnień identyfikacja genów mających znaczenie w determinowaniu fizjologicznej reakcji na nadużywane substancje może doprowadzić do opracowania bardziej skutecznej farmakoterapii. Na przykład wiedza na temat interakcji nikotyny z poszczególnymi rodzajami receptorów w mózgu umożliwia badaczom opracowywanie środków farmakologicznych będących antagonistami tych receptorów (lub, w innych przypadkach, agonistami), które blokują działanie nikotyny. Różne środki farmakologiczne mogą uderzać w różne białka w istotnych szlakach odpowiedzialnych za różne cele terapeutyczne, np. jeden środek może zmniejszać głód substancji, natomiast inny ograniczać spowodowany jej przyjęciem efekt nagrody. Wiedza na temat wariantów genetycznych i ich potencjalnego wpływu na leczenie farmakologiczne może pomóc lekarzom w opracowaniu najlepszej strategii terapeutycznej.⁶³ Wiele jest jeszcze do zrobienia w celu wyjaśnienia, w jaki sposób warianty genów związanych z neuroprzekaznictwem

wpływają na reakcję na farmakologiczne leczenie uzależnień, jednak uzyskiwane ostatnio wyniki są całkiem zachęcające. W miarę zmniejszania kosztów technologicznych prawdopodobnie zwiększy się szybkość rozwoju tej dziedziny. Poniżej omówiono postępy w farmakogenetyce, które posuwają naprzód rozumienie uwarunkowań poszczególnych uzależnień i metod ich leczenia.

Uzależnienie od nikotyny

Genami kandydatami w determinowaniu reakcji na substancję psychoaktywną są te geny, o których wiadomo, że wpływają na szlaki wchłaniania, transportowania lub metabolizowania danej substancji. Na przykład gen kodujący CYP2A6 wchodzący w skład kompleksu cytochromu P450 (CYP) uczestniczy w metabolizowaniu nikotyny, a zatem jest obiecującym kandydatem w badaniach nad uzależnieniem od tej substancji. Warianty CYP2A6 wpływają na szybkość metabolizowania nikotyny^{64,65} i mogą wpływać na indywidualne prawdopodobieństwo powodzenia w rzucaniu palenia.⁶⁶ Podobnie egzonowy wariant CYP2B6 był związany z różnorodnością ekspresji białek i z sukcesem w zaprzestaniu palenia,⁶⁷ co czyni go potencjalnym punktem uchwytu w farmakologicznym leczeniu uzależnienia od nikotyny.

Uzależnienie od opioidów

Niezależnie od znaczenia w uzależnieniu od nikotyny geny CYP były również związane z różnym stopniem odporności na rozwój uzależnienia od opioidów. Wiele enzymów z tej rodziny (m. in. CYP 3A4, CYP 2D6, CYP1A2) uczestniczy w metabolizowaniu opioidów. Alleliczne odmiany CYP 2D6 były związane z wydajnością metabolizowania opioidów. Wydaje się, że osoby posiadające allele odpowiadające za mniej wydajny metabolizm są chronione przed rozwojem uzależnienia od opioidów,⁶⁸ a jeżeli uzależnią się, mają mniej objawów abstynencyjnych podczas leczenia metadonem niż osoby o szybkim metabolizmie.⁶⁹ Ponadto leki przeważnie stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów (metadon, lewo- α -acetylmefetadol i buprenorfina) są metabolizowane przez CYP 3A4. Zatem na skuteczność tych leków mogą wpływać alleliczne odmiany wspomnianego genu,⁷⁰ chociaż hipoteza ta wymaga potwierdzenia rygorystycznymi badaniami. Podobnie zmienność enzymów odpowiedzialnych za metabolizm kokainy (np. pseudocholinesteraza) była związana z różną wydajnością przyłączania ligandu i aktywnością katalityczną, co może być odpowiedzialne za indywidualną podatność na uzależnienie od kokainy.⁷⁰

W wielu badaniach oceniano, w jaki sposób genetyczne odmiany receptorów dla opioidów mogą wpływać na podatność

na rozwój uzależnienia od tej grupy substancji. Polimorfizm genów dla receptorów opioidowych μ , κ i δ był związany z uzależnieniem od alkoholu, heroiny i kokainy,⁷¹ podobnie jak genów kodujących prodynorfinę⁷² i proenkefalinę,⁷³ ligandy układu opioidowego. Dużo uwagi poświęcono genowi receptora μ (OPRM1), który jest głównym punktem uchwytu heroiny i morfiny. Genetyczne warianty OPRM1 były związane z reakcją na heroinę,⁷⁴ chociaż wielokrotnie wyników tych nie udało się powtórzyć.⁷⁵ Jeżeli zmienność ta wpływałaby na subiektywną reakcję na opioidy, mogłaby determinować również indywidualną podatność na uzależnienie.

Uzależnienie od alkoholu

Co interesujące, OPRM1 był również związany z podatnością na uzależnienie od alkoholu, co prawdopodobnie wynika z wpływu etanolu na endogenny układ opioidowy. Jeden rodzaj polimorfizmu był związany z reakcją na leczenie uzależnienia od alkoholu naltreksonem.^{76,77} Osoby posiadające co najmniej jeden allel A5P40 są mniej narażone na ryzyko nawrotu.

Układ opioidowy może wpływać na ryzyko uzależnienia od alkoholu przez jego wpływ na układ dopaminergiczny. Jak wspomniano wcześniej, różne geny układu dopaminergicznego były związane z różnymi postaciami uzależnień od substancji psychoaktywnych. Dopamina może mieć znaczenie w leczeniu tych uzależnień. Zmienność DRD4 była związana z reakcją na naltrekson,⁷⁸ jakkolwiek nie powtórzono do tej pory tego wyniku.

Chociaż potrzeba więcej badań, zanim dostępne będą zindywidualizowane metody leczenia, to metody farmakogenetyczne mogą niewątpliwie przyczynić się w dużym stopniu do zrozumienia i leczenia zaburzeń związanych z uzależnieniem od alkoholu i substancji psychoaktywnych.

Zastosowania kliniczne

Kliniczne zastosowania genetyki uzależnień są złożone. Ważne, aby przekazać pacjentom, że rodzinne występowanie takiego zaburzenia jak uzależnienie od alkoholu nie oznacza, że tylko geny są odpowiedzialne za jego etiologię – nie można ignorować środowiskowych czynników ryzyka. Ponieważ podatność genetyczna jest funkcją genotypu w dużej liczbie loci genowych, określenie kilku loci genowych danej osoby nie jest wystarczające do obliczenia ryzyka. Chociaż nasza wiedza na temat konkretnych genów mających znaczenie w uzależnieniach nie jest wystarczająco zaawansowana, aby wynikające z niej informacje mogły być obecnie praktycznie wykorzystywane w ośrodkach klinicznych, można mieć nadzieję, że uzyskanie in-

formacji na temat specyficznych genów wpływających na podatność na uzależnienia doprowadzi do opracowania specyficznych metod oceny ryzyka. Tego rodzaju informacje można wykorzystać także do opracowania bardziej zindywidualizowanych metod zapobiegania i leczenia. Odpowiednie wykorzystanie informacji z badań genetycznych ułatwi poznanie szlaków ryzyka i czynników środowiskowych, które modyfikują ryzyko związane ze specyficznym profilem genetycznym. W przyszłości możliwe może stać się opracowywanie metod farmakoterapii dostosowywanych do pacjentów na podstawie ich indywidualnego genotypu.

Podsumowanie

Wiele genów, które były związane z uzależnieniami, wydaje się wpływać na podatność na uzależnienie od licznych substancji. Sugeruje to, że duża część genetycznej determinacji ryzyka zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych odbywa się za pośrednictwem szeroko rozumianych szlaków odpowiedzialnych za zachowania eksternalizacyjne. Czeka nas jeszcze wiele pracy, zanim będziemy mogli w pełni określić, w jaki sposób zidentyfikowane do tej pory geny wpływają na ryzyko uzależnień.⁷⁹ Postępy w technologii badania genomu zwiększają możliwości rozwikłania wielu złożonych aspektów zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych, w tym roli genów dających niewielki efekt, i uwzględnienia interakcji między genami a środowiskiem. Można mieć nadzieję, że w przyszłości odkrycia dokonane dzięki wykorzystaniu technik identyfikacji genów w połączeniu z wynikami badań czynnościowych, rozwojowych i farmakologicznych dotyczących zidentyfikowanych genów doprowadzą do postępu w dziedzinie zapobiegania uzależnieniom i ich leczenia.

Piśmiennictwo

1. Executive Summary. Available at: http://staging.whitehousedrugpolicy.gov/publications/economic_costs/e_summary.pdf. Accessed July 8, 2009.
2. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):830-842.
3. Kendler KS, Prescott CA. *Genes, Environment, and Psychopathology*. 1st ed. New York, NY: The Guilford Press; 2006.
4. Prescott CA, Kendler KS. Influence of ascertainment strategy on finding sex differences in genetic estimates from twin studies of alcoholism. *Am J Med Genet*. 2000;96(6):754-761.
5. Hansell NK, Agrawal A, Whitfield JB, et al. Long-term stability and heritability of telephone interview measures of alcohol consumption and dependence. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(3):287-305.
6. Bross U, Madden PA, Heath AC, Pergadia ML, Shiffman S, Kaprio J. The Nicotine Dependence

- Syndrome Scale in Finnish smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(1):42-51.
7. Vink JM, Willemssen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet.* 2005;35(4):397-406.
 8. Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry.* 1998;155(8):1016-1022.
 9. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM, et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(11):967-972.
 10. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(6):674-682.
 11. 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 Psychiatry.* 2003;160(4):687-695.
 12. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(9):929-937.
 13. Sun F, Tsuritani I, Honda R, Ma Z, Yamada Y. Association of genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes with excessive alcohol consumption in Japanese men. *Hum Genet.* 1999; 105(4):295-300.
 14. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism. Role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health.* 2007;30(1): 5-13.
 15. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet.* 1998;81(3):207-215.
 16. Uhl GR, Liu QR, Walther D, Hess J, Naiman D. Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1290-1300.
 17. Edenberg HJ, Xuei X, Chen HJ, et al. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet.* 2006;15(9): 1539-1549.
 18. Kuo PH, Kalsi G, Prescott CA, et al. Association of ADH and ALDH genes with alcohol dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of alcohol dependence (IASPAD) sample. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(5): 785-795.
 19. Prescott CA, Sullivan PF, Kuo PH, et al. Genomewide linkage study in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence: evidence for a susceptibility region for symptoms of alcohol dependence on chromosome 4. *Mol Psychiatry.* 2006;11(6):603-611.
 20. Grobin AC, Matthews DB, Devaud LL, Morrow AL. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology (Berl).* 1998;139(1-2):2-19.
 21. Dick DM, Agrawal A. The genetics of alcohol and other drug dependence. *Alcohol Res Health.* 2008;31(2): 111-118.
 22. Edenberg HJ, Dick DM, Xuei X, et al. Variations in GABRA2. Encoding the ± 2 Subunit of the GABAA Receptor, Are Associated with Alcohol Dependence and with Brain Oscillations. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(4):705-714.
 23. Agrawal A, Edenberg HJ, Foroud T, et al. Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample. *Behav Genet.* 2006;36(5):640-650.
 24. Dick D, Bierut L, Hinrichs A, et al. The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behav Genet.* 2006;36(4):577-590.
 25. Enoch MA, Hodgkinson CA, Yuan Q, Albaugh B, Virkkunen M, Goldman D. GABRG1 and GABRA2 as independent predictors for alcoholism in two populations. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(5): 1245-1254.
 26. Rangaswamy M, Porjesz B. Uncovering genes for cognitive (dys) function and predisposition for alcoholism spectrum disorders: a review of human brain oscillations as effective endophenotypes. *Brain Res.* 2008;1235:153-171.
 27. Dick DM. Identification of genes influencing a spectrum of externalizing psychopathology. *Curr Dir Psychol Sci.* 2007;16(6):331-335.
 28. Dick DM, Plunkett J, Wetherill LF, et al. Association between GABRA1 and drinking behaviors in the collaborative study on the genetics of alcoholism sample. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(7):1101-1110.
 29. Kuo PH, Kalsi G, Prescott CA, et al. Associations of glutamate decarboxylase genes with initial sensitivity and age-at-onset of alcohol dependence in the Irish Affected Sib Pair Study of Alcohol Dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;101(1-2):80-87.
 30. Dick DM, Edenberg HJ, Xuei X, et al. Association of GABRG3 with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(1):4-9.
 31. Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet.* 2007;16(1):36-49.
 32. Thorsell A. Central neuropeptide Y in anxiety- and stress-related behavior and in ethanol intake. *Ann N Y Acad Sci.* Dec 2008;1148:136-140.
 33. Thiele TE, Marsh DJ, Ste Marie L, Bernstein IL, Palmiter RD. Ethanol consumption and resistance are inversely related to neuropeptide Y levels. *Nature.* 1998;396(6709):366-369.
 34. Kauhanen J, Karvonen MK, Pesonen U, et al. Neuropeptide Y polymorphism and alcohol consumption in middle-aged men. *Am J Med Genet.* 2000;93(2):117-121.
 35. Eva C, Serra M, Mele P, Panzica G, Oberto A. Physiology and gene regulation of the brain NPY Y1 receptor. *Front Neuroendocrinol.* 2006;27(3):308-339.
 36. Wetherill L, Schuckit MA, Hesselbrock V, et al. Neuropeptide Y receptor genes are associated with alcohol dependence, alcohol withdrawal phenotypes, and cocaine dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008; 32(12):2031-2040.
 37. Sullivan PF, Neale BM, van den Oord E, et al. Candidate genes for nicotine dependence via linkage, epistasis, and bioinformatics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;126B(1):23-36.
 38. Rylkova D, Boissoneault J, Isaac S, Prado M, Shah HP, Buijnzel AW. Effects of NPY and the specific Y1 receptor agonist [D-His (26)]-NPY on the deficit in brain reward function and somatic signs associated with nicotine withdrawal in rats. *Neuropeptides.* 2008;42(3):215-227.
 39. Chen H, Hansen MJ, Jones JE, et al. Regulation of hypothalamic NPY by diet and smoking. *Peptides.* 2007;28(2):384-389.
 40. Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry.* 2004;12(6):305-320.
 41. Han DH, Yoon SJ, Sung YH, et al. A preliminary study: novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine dependence. *Compr Psychiatry.* 2008;49(4):387-392.
 42. Xu K, Lichtermann D, Lipsky RH, et al. Association of specific haplotypes of D2 dopamine receptor gene with vulnerability to heroin dependence in 2 distinct populations. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(6):597-606.
 43. Radwan GN, El-Setouhy M, Mohamed MK, et al. DRD2/ANKK1 TaqI polymorphism and smoking behavior of Egyptian male cigarette smokers. *Nicotine Tob Res.* 2007;9(12):1325-1329.
 44. Yang BZ, Kranzler HR, Zhao H, Gruen JR, Luo X, Gelernter J. Haplotypic variants in DRD2, ANKK1, TTC12, and NCAM1 are associated with comorbid alcohol and drug dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(12):2117-2127.
 45. Dick DM, Wang JC, Plunkett J, et al. Family-based association analyses of alcohol dependence phenotypes across DRD2 and neighboring gene ANKK1. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(10): 1645-1653.
 46. Gelernter J, Yu Y, Weiss R, et al. Haplotype spanning TTC12 and ANKK1, flanked by the DRD2 and NCAM1 loci, is strongly associated to nicotine dependence in two distinct American populations. *Hum Mol Genet.* 2006;15(24):3498-3507.
 47. Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. D2 dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry.* 1996;40(8):776-784.
 48. Blum K, Sheridan PJ, Wood RC, Braverman ER, Chen TJ, Comings DE. Dopamine D2 receptor gene variants: association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *Pharmacogenetics.* 1995;5(3):121-141.
 49. Li T, Zhu ZH, Liu X, et al. Association analysis of polymorphisms in the DRD4 gene and heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet.* 2000;96(5): 616-621.
 50. Perkins KA, Lerman C, Grotenthaler A, et al. Dopamine and opioid gene variants are associated with increased smoking reward and reinforcement owing to negative mood. *Behav Pharmacol.* 2008;19(5-6): 641-649.
 51. Ray LA, Bryan A, Mackillop J, McGeary J, Hesterberg K, Hutchison KE. The dopamine D (4) Receptor (DRD4) gene exon III polymorphism, problematic alcohol use and novelty seeking: direct and mediated genetic effects. *Addict Biol.* 2008;14(2): 238-244.
 52. Schmak K, Schlagenhaut F, Sterzer P, et al. Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation. *Neuroimage.* 2008;42(4):1631-1638.
 53. Oosterhuis BE, LaForge KS, Proudnikov D, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants: possible association of the Val158Met variant with opiate addiction in Hispanic women. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008;147B(6):793-798.
 54. Beuten J, Payne TJ, Ma JZ, Li MD. Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(3):675-684.
 55. Hofst NR, Corley RP, McQueen MB, Schlaepfer IR, Huizinga D, Ehringer MA. Genetic association of the CHRNA6 and CHRN3 genes with tobacco dependence in a nationally representative sample. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(3):698-706.
 56. Bierut LJ, Madden PA, Breslau N, et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet.* 2007;16(1):24-35.
 57. Lou XY, Ma JZ, Payne TJ, Beuten J, Crew KM, Li MD. Gene-based analysis suggests association of the nicotinic acetylcholine receptor beta1 subunit (CHRN1) and M1 muscarinic acetylcholine receptor (CHRM1) with vulnerability for nicotine dependence. *Hum Genet.* 2006;120(3):381-389.
 58. Jones KA, Porjesz B, Almasy L, et al. Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillations with CHRM2 receptor gene polymorphisms: implications for human brain dynamics and cognition. *Int J Psychophysiol.* 2004;53(2):75-90.
 59. Wang JC, Hinrichs AL, Stock H, et al. Evidence of common and specific genetic effects: association of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene with alcohol dependence and major depressive syndrome. *Hum Mol Genet.* 2004;13(17):1903-1911.
 60. Luo X, Kranzler HR, Zuo L, Wang S, Blumberg HP, Gelernter J. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: results from an extended case-control structured association study. *Hum Mol Genet.* 2005;14(16): 2421-2434.
 61. Dick D, Aliev F, Kramer J, et al. Association of CHRM2 with IQ: converging evidence for a gene influencing intelligence. *Behav Genet.* 2007;37(2):265-272.
 62. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(3):328-345.
 63. Rutter JL. Symbiotic relationship of pharmacogenetics and drugs of abuse. *AAPS J.* 2006;8(1):E174-E184.
 64. Benowitz NL, Swan GE, Jacob P, 3rd, Lessov-Schlaggar CN, Tyndale RF. CYP2A6 genotype

- and the metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(5):457-467.
65. Swan GE, Lessov-Schlaggar CN, Bergen AW, He Y, Tyndale RF, Benowitz NL. Genetic and environmental influences on the ratio of 3'-hydroxycotinine to cotinine in plasma and urine. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(5):388-398.
 66. Ho M, Mwenifumbo J, Al Koudsi N, et al. Association of Nicotine Metabolite Ratio and CYP2A6 Genotype With Smoking Cessation Treatment in African-American Light Smokers. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):635-643.
 67. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, et al. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. *Pharmacogenetics.* 2002;12(8):627-634.
 68. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics.* 1997;7(5):375-379.
 69. Perez de los Cobos J, Sinol N, Trujols J, et al. Association of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype with deficient patient satisfaction regarding methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2007;89(2-3):190-194.
 70. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):1-26.
 71. Levran O, Londono D, O'Hara K, et al. Genetic susceptibility to heroin addiction: a candidate gene association study. *Genes Brain Behav.* 2008;7(7):720-729.
 72. Williams TJ, LaForge KS, Gordon D, et al. Prodynorphin gene promoter repeat associated with cocaine/alcohol codependence. *Addict Biol.* 2007;12(3-4):496-502.
 73. Xuei X, Flury-Wetherill L, Bierut L, et al. The opioid system in alcohol and drug dependence: family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(7):877-884.
 74. Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(4):355-381.
 75. Mayer P, Hollt V. Genetic disposition to addictive disorders—current knowledge and future perspectives. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(1):4-8.
 76. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(8):1546-1552.
 77. Kim SG, Kim CM, Choi SW, et al. A micro opioid receptor gene polymorphism (A118G) and naltrexone treatment response in adherent Korean alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;201(4):611-618.
 78. Tidey JW, Monti PM, Rohsenow DJ, et al. Moderators of naltrexone's effects on drinking, urge, and alcohol effects in non-treatment-seeking heavy drinkers in the natural environment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(1):58-66.
 79. Dick DM, Rose RJ, Kaprio J. The next challenge for psychiatric genetics: characterizing the risk associated with identified genes. *Ann Clin Psychiatry.* 2006;18(4):223-231.

Komentarz



**Prof. dr hab n. med.
Jerzy Samochowiec**

Artykuł Edwards i wsp. zestawia to co obecnie wiadomo o genetycznych uwarunkowaniach uzależnień. Po opisie metodologii badań autorzy omawiają geny zaangażowane w patofizjologię zespołu zależności alkoholowej (ZZA).

W artykule brakuje mi prostego twierdzenia, że podstawową trudnością w wypadku badania złożonych cech, jak uzależnienie od alkoholu lub zespół abstynencyjny, jest ustalenie zależności genotypowo-fenotypowej, której nie można przypisać pojedynczemu genowi.

Najnowsze badania w tej dziedzinie uwzględniały w szczególności:

- różnicowanie genetycznych i środowiskowych uwarunkowań częstości występowania ZZA w badaniach u bliźniąt monozygotycznych;
- identyfikację poszczególnych genów predisponujących do powstania uzależnienia, w drodze badań asocjacyjnych i sprzężeń lub analizy całego genomu, badania macierzy genów;
- wzorce rodzinne i wynikające z nich zachowania patologiczne.

Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Szczególnie informatywne są badania rodzinne (rodzice + uzależniony probant), w których wykorzystując tak zwany test nierównowagi transmisji (transmission-disequilibrium test, TDT), można stwierdzić, czy dany allel jest chorobotwórczy (jeśli dziedziczy się znamienne częściej niż standardowe 50%).

W Stanach Zjednoczonych w ostatnich 15 latach realizowano program wspólnych badań pod nazwą COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism). Głównym celem współpracy jest systematyczna ocena genotypów w rodzinach, w których alkoholizm stwierdzono u co najmniej trzech spokrewnionych ze sobą osób.¹ Obecnie w ramach programu COGA przebadano ponad 11 000 osób i przeanalizowano 1650 rodowodów. Aby zrozumieć złożoność problemu mapowania genetycznego, którego celem jest odnalezienie genów powodujących uzależnienie od alkoholu, należy pamiętać, że DNA człowieka, zawarte w 46 chromosomach, to około trzech bilionów par zasad kodujących około 20 000-30 000 genów. Oczywiście nie trzeba badać wszystkich polimorfizmów (single nucleotide polymorphism, SNP), wystarczy zbadać te „flagowe” SNP, które układają się w tak zwane haplotypy. Przebadanie około pół miliona SNP pozwoliłoby przeanalizować całą informację genetyczną u człowieka – co aktualnie jest już w pełni realne finansowo (pod warunkiem, że spełnione zostaną wymogi ochrony danych osobowych, a genetycy, którzy już od 2001 roku znają cały alfabet ludzkiego DNA, nauczą się go czytać razem z klinicystami).

Na podstawie wyników klinicznych poszukiwano związków fenotyp-genotyp w celu tworzenia bardziej homogennych podgrup uzależnionych, to jest:²

- rodzinnego obciążenia uzależnieniem;
- głębokości uzależnienia, przejawiającej się fizycznie powikłanym zespołem abstynencyjnym (majaczenie drżenne, napady drgawek alkoholowych);
- wczesnego początku choroby (utrata kontroli używania <26 r. ż.);
- towarzyszącej osobowości patologicznej typu dyssocjalnego (F60.20).

Z tego nurtu wywodzą się badania, w których poszukuje się endofenotypu uzależnienia, a więc prostszych składowych: psychopatologicznej i genetycznej związanych z markerami: elektrofizjologicznym (na przykład potencjały P300), endokrynologicznym, smakowym i poznawczym, który dziedziczyłby się znamienne częściej u osób z rodzin dotkniętych uzależnieniem, nawet jeśli fenotypowo to uzależnienie by się nie ujawniało. Lepszemu rozumieniu indywidualnego podejścia w leczeniu ZZA służą też badania farmakogenetyczne, badające odpowiedź w danych podtypach alkoholizmu na leki i określony rodzaj psychoterapii; opierają się one na typologiach: Schuckita (pierwotny i wtórny alkoholizm), Cloningera (typ 1 i 2), Lescha (cztery podtypy przebiegu klinicznego) i Babora (typ A i B).

W przeprowadzonym u osób z ZZA i ich rodziców skriningu całego genomu z analizą sprzężeń wytypowano znamienne miejsca w chromosomach 1, 2, 4, 7, 11, w pobliżu loci dla kolejnych genów kandydujących (poza przebadanymi już i potwier-

dzonymi asocjacjami polimorfizmów genów receptorów amin katecholaminowych, ich transporterów, genów dla receptorów aminokwasów pobudzających i genów receptorów ośrodkowego systemu hamującego: układu GABA-ergicznego):³

Chromosom 1: geny dla kanałów chlorokowych i potasowych, adenylo-3'5'-monofosfatazy, białka wiążącego gamma-5-guaninę, białka dla kinazy białkowej C typu 2;

Chromosom 2: geny dla kinazy białkowej ε, białka wiążącego acetylo-CoA.

Chromosom 4: gen dla receptora GABA-A podjednostki β1. Wykazano też działanie protekcyjne, znajdujące się w chromosomie 4 loci, gdzie znajdują się geny dla dehydrogenazy alkoholowej i aldehydowej, których warianty polimorficzne warunkują syntezę enzymów słabo metabolizujących aldehyd w skutek czego działają awersyjnie.

Chromosom 7: geny dla neuropeptydu Y, cykazy adenylowej I, syntaksyny 1A, receptora glutaminergicznego GRM3, receptora cholinergicznego CHRM2.

Chromosom 11: geny dla hydroksylazy tyrozyny i receptora dopaminergicznego DRD4.

Poznanie całego genomu innych ssaków (myszy, szczurów, psów, małp), których DNA jest w 92-97% identyczne z DNA człowieka, i możliwość manipulacji genowej u tych zwierząt doświadczalnych stworzyły niepowtarzalną szansę powiązania danych molekularnych z wynikami badania zachowań. Obecne podejścia badawcze są następujące:

- Celowana inaktywacja genu w komórce macierzystej płodu zwierząt laboratoryjnych tzw. knock-out.

- Nadekspresja genu powodowana mikroiniekcjami do jaja płodowego (modele transgeniczne)

- Nadekspresja genu, powodowana transferem genu za pomocą wirusa do dojrzalego zwierzęcia.

- Regulacja w dół genu przez podanie oligonukleotydów tzw. anti-sense.⁴

Oczywiście odpowiedź na alkohol nie podlega zasadzie „wszystko albo nic”. W badanej populacji większość wykazuje średnią

odpowiedź, podczas gdy pojedyncze osobniki odpowiedź ekstremalnie wysoką lub niską. Świadczy to o tym, że odpowiedzi na alkohol są cechą ilościową, a nie jakościową, w której uczestniczy wiele genów. Reasumując, powtórzyć trzeba za autorami, że w przyszłości odkrycia dokonane dzięki wykorzystaniu technik identyfikacji genów w połączeniu z wynikami badań czynnościowych, rozwojowych i farmakologicznych dotyczących zidentyfikowanych genów doprowadzą do postępu w dziedzinie zapobiegania uzależnieniom i ich leczenia.

Piśmiennictwo

1. Foroud T i wsp. Alcoholism susceptibility loci: confirmation studies in a replicate sample and further mapping. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000, 7, 933-45.
2. Samochowiec A. i wsp. Wpływ badań genetycznych na poznanie patogenezy uzależnień. *Psychiatria* 2005, 2, 1-9
3. *Molecular Biology of Drug Addiction*, Humana Press, pod red. R. Maldonado, Totowa, New Jersey 2003, 3-294.
4. *Genetyka Molekularna Zaburzeń Psychicznych*, Biblioteka Psychiatrii Polskiej Kraków, pod red. J. Rybakowskiego i J. Hauser 2002, 49-71.