

Genetyczne aspekty uzależnienia od narkotyków. Część II. Nikotyna, alkohol, opioidy, kannabinoidy

Lekturę niniejszego artykułu z pewnością ułatwi przypomnienie ważniejszych pojęć i terminów z zakresu genetyki ogólnej, które przedstawiono w pierwszej części opracowania zamieszczonej w 273 numerze „Problemy Kryminalistyki” [1].

Nikotyna

Palenie tytoniu przyczynia się do śmierci ok. 5 milionów ludzi rocznie [2], natomiast rezygnacja z palenia u osób z wieńcową chorobą serca zmniejsza śmiertelność o 36%. W procesie uzależnienia od nikotyny bardzo istotny jest wpływ czynników genetycznych, oceniany na 40–70% [3]. Identyfikacja genów uczestniczących w tym procesie i mechanizm ich działania jest obecnie przedmiotem intensywnych badań w wielu renomowanych laboratoriach na całym świecie.

Nikotyna powoduje działanie biologiczne za pośrednictwem receptorów nikotynowo-acetylocholinowych – nACh, w których składzie wykryto 12 homologicznych podjednostek białkowych oznaczanych literami α (α_2 – α_{10}) i β (β_2 – β_4), kodowanych przez oddzielne geny (CHRNA 1-CHRNA10 i CHRNA 2-CHRNA4). Najczęstszym składnikiem receptorów nACh jest pięć podjednostek tworzących pentameryczne kanały jonowe: trzy podjednostki β_2 i dwie podjednostki α_4 , które występują głównie w mózgu, odgrywają ważną rolę w nagradzającym działaniu nikotyny i są najlepiej poznane [4].

Istnienie genów predysponujących do palenia i uzależnienia od nikotyny nie oznacza jednak genetycznego determinizmu jak w przypadku chorób jednogenowych. Sposób dziedziczenia predyspozycji do rozpoczęcia palenia tytoniu i uzależnienia od nikotyny ma charakter poligeniczny i jest bardzo złożony. Ostateczny efekt tego procesu zależy od interakcji między genami i kodowanymi przez nie białkowymi składnikami receptora nACh, a także, częściowo, między genotypem i środowiskiem [3].

O tym, że skłonność do palenia tytoniu jest przynajmniej częściowo uwarunkowana genetycznie wiadomo m.in. na podstawie badań bliźniąt monozygotycznych i dizygotycznych. U bliźniąt monozygotycznych zgodność

występowania nałogu palenia tytoniu jest znamienne wyższa niż u bliźniąt dizygotycznych [5].

Uczestników ponad 1000 osobowej grupy badanych w wieku 17–21 lat, którzy palili prawie codziennie przez przynajmniej miesiąc, pytano o ich doznania w początkowym okresie palenia. Część z nich nie uzależniła się i nie kontynuowała palenia. Zestawiono ich relacje z wynikami badania DNA, zwracając szczególną uwagę na gen kodujący białko podjednostki β_3 oraz na siedem polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) wytwarzających u niektórych osobników alternatywne postacie albo allele. W czterech polimorfizmach występujący u nich allele korelowały z ich początkowymi reakcjami na palenie: nudnościami, zawrotami głowy, lękami, stanami depresyjnymi, ale także przyływem energii i dobrym samopoczuciem [2].

Badania katamnetyczne 2500 osób, w tym szeregu par rodzeństwa, potwierdziły, że te cztery polimorfizmy ukształtowały indywidualne reakcje na palenie, szczególnie zawroty głowy, odprężenie, uczucie przyjemności. Wykazały również podobne efekty SNP w genie kodującym białko podjednostki α_6 [6].

Podjednostki α_6 i β_3 są kodowane przez geny CHRNA6 i CHRNA3, zlokalizowane na chromosomie ósmym – gen CHRNA6 występuje w pozycji 8p11.21 i zawiera 16 100 par zasad (16,1 kb), a gen CHRNA3 – w pozycji 8p11.2 i zawiera 93 990 par zasad (93,99 kb). Receptory nikotynowo-acetylocholinowe występują w substancji szarej (*substantia nigra*), polu nakrywki brzusznej (*ventral tegmental area*), prążkowiu (*striatum*) oraz miejscu sinawym (*locus coeruleus*) i odgrywają ważną rolę w neurotransmisji dopaminergicznej, a więc również w układzie nagrody [7].

Receptory zawierające zespół podjednostek α_6 , β_2 , β_3 oraz α_6 , α_4 , β_2 , β_3 uczestniczą w prążkowiu w uwalnianiu dopaminy, natomiast receptory zawierające podjednostki α_6 , β_2 we wzgórku górnym blaszki czworaczej (*colliculus superior*) biorą udział w uwalnianiu GABA [8].

Badacze z Biofarmaceutycznego Centrum deCODE Genetics w Reykjavíku, we współpracy z szeregiem innych światowych ośrodków naukowych, przeprowadzili badania z udziałem 14 000 palaczy i stwierdzili, że w początkowym okresie palenia tytoniu i w procesie powstawania uzależnienia od nikotyny ważną rolę odgrywają geny występujące na chromosomie 15q24 i kodujące

podjednostki α_3 , α_5 i β_4 . Ten sam allel α_3 występuje u 18% chorych na raka płuc i u 10% cierpiących na zaburzenia funkcji naczyń obwodowych. Tak więc predysponuje on osobę rozpoczynającą palenie do palenia intensywnego, utrudnia przerwanie palenia, a w konsekwencji doprowadza do uzależnienia. Może również wpływać na inne cechy palenia, jak podatność na jego szkodliwe efekty, tzw. głębokość inhalacji (czyli pełne lub niepełne zaciąganie się) i in. [9].

Jeśli idzie o wpływ genów na wiek rozpoczynających palenie to im wcześniej następuje inicjacja palenia, tym większe prawdopodobieństwo uzależnienia. Może to dotyczyć szczególnie osobników, którzy odziedziczyli pewne allele genu kodującego białko α_5 .

Poszukując powiązań między genami kodującymi podjednostki α_3 , α_5 i β_4 a stopniem uzależnienia od nikotyny, Weiss i in. [10] zestawili relacje badanych oraz wyniki analizy DNA 2800 nałogowo palących Euroamerykanów. Znaleźli kilka SNP dla genu kodującego białko α_5 , których alternatywne allele odpowiadały różnym poziomom ryzyka uzależnienia od nikotyny.

Geny kodujące białka podjednostek α_5 i β_3 receptora nACh wywierają wpływ na indywidualne ryzyko przejścia od przypadkowego palenia do uzależnienia. Bierut i in. [11] badali grupę 1900 osób, z których każda wypaliła przynajmniej 100 papierosów. Około połowa z nich była umiarkowanie lub silnie uzależniona od nikotyny, podczas gdy u innych badanie za pomocą testu Fagerstroma uzależnienia nie wykazało. Badacze poszukiwali korelacji między tymi niespójnymi wynikami a czterema tysiącami polimorfizmów w 348 genach, dla których we wcześniejszym badaniu wykazano związek z uzależnieniem od nikotyny. Najbardziej ściśle asocjacje znaleziono między pięcioma polimorfizmami: dwoma w genie kodującym podjednostki α_3 receptora, dwoma w genie kodującym podjednostki β_3 i jednym w genie kodującym podjednostki α_5 . Osoby, które nie uległy uzależnieniu od nikotyny, były bardzo odporne na uzależniające działanie narkotyku i mogły bez specjalnych trudności rzucić palenie w każdej chwili. Dlatego, zdaniem badaczy, identyfikacja genetycznego układu warunkującego to protekcyjne działanie przed uzależnieniem może być kluczem do opracowania skutecznych metod zapobiegania i terapii uzależnienia od nikotyny. Autorzy uważają, że ważną rolę w procesie uzależniania od nikotyny odgrywają podjednostki α_3 , α_5 i β_4 . Podjednostki α_5 ulegają ekspresji w mózgu w regionie układu nagrody, co wydaje się szczególnie interesujące z neurobiologicznego punktu widzenia [12].

W regionie genomu 15q25-25.1 wykazano największe różnice międzygrupowe w częstościach polimorficznych wariantów DNA u osób uzależnionych i nieuzależnionych od nikotyny [13]. Region ten zawiera geny kodujące podjednostki α_3 , α_5 i β_4 receptora nACh. Szczególnie ważny wydaje się polimorfizm w miejscu o numerze rs 16969968 (wg bazy danych National Center for Biotechnology Information

– NCBI), który polega na zamianie asparaginy na kwas asparaginowy w podjednostce α_3 , związany z wyraźnie wyższym ryzykiem uzależnienia. Natomiast polimorfizmami wykazującymi wpływ ochronny przed uzależnieniem są SNP w miejscu rs57876 w genie podjednostki α_3 oraz rs12914008 w genie podjednostki β_4 .

Asocjacje między genami kodującymi podjednostki receptora nACh i okresem inicjacji palenia, reakcjami organizmu na palenie oraz podatnością na uzależnienie od nikotyny przedstawia tabela 1 [14]. Wyniki te wskazują, że geny kodujące białka podjednostek receptora nACh uczestniczą w różnych fazach wieloetapowego procesu uzależniania od nikotyny.

Weryfikacja dość powszechnego przekonania o istnieniu dużych osobniczych różnic w osiąganiu abstynencji przez palaczy tytoniu była celem badania grupy 550 Euroamerykanów w wieku 18–65 lat, którzy palili dziennie około paczki papierosów i podjęli terapię odwykową, stosując trzy rodzaje leczenia: plastry z nikotyną, donosowe podawanie nikotyny w spreju, bupropion – antydepresant osłabiający pragnienie przyjęcia nikotyny.

Terapia okazała się skuteczna dla 241 palaczy, natomiast 309 kontynuowało palenie. Poszukiwanie genetycznych różnic między obu grupami doprowadziło do identyfikacji 105 genów sprzyjających procesowi odstawienia papierosów. Część z nich koduje białka występujące w istotnych dla procesu uzależnienia regionach mózgu, jak hipokamp, oraz uczestniczące w ważnych procesach biologicznych, takich jak tworzenie receptorów i synaps oraz komunikacji międzykomórkowej. Zidentyfikowano 26 genów mogących mieć wpływ na szansę odniesienia sukcesu w terapii bupropionem i 41 genów mogących wpływać na indywidualne odpowiedzi na nikotynowe plastry [15].

W ramach projektu badawczego National Institutes of Health, mającego ustalić genetyczne uwarunkowania procesu rzucania palenia, poddano badaniu 480 osób obojga płci, głównie Euroamerykanów, od których zebrano wywiad na temat okoliczności i warunków rozpoczęcia palenia, a także objawów uzależnienia od nikotyny oraz wykonano badania genetyczne. Spośród osób palących wyłoniono grupę 100 osób, które rzuciły palenie oraz 120 osób, które je kontynuowały. Grupy te różniły się 67 wariantami genów [15, 16]. Wyodrębniono 5 genów pomagających w skutecznym rzucaniu palenia (tab. 2). Kierunek dalszych badań to ustalenie, czy i w jakim stopniu znajomość genetycznego profilu pacjenta może przyczynić się do łatwiejszego i szybszego osiągania abstynencji nikotynowej [17].

Tabela 1

Rozwój uzależnienia. Związki genów kodujących podjednostki receptorów nACh z okresem rozpoczęcia palenia, reakcjami organizmu na palenie oraz podatnością na uzależnienie

Development of an addiction. Recent studies link genes for subunits of the nicotinic acetylcholine receptor to early smoking, initial responses to tobacco smoke and vulnerability to addiction

Cechy palenia	Produkt ekspresji genu	Typ badania	Populacja badanych (objętych badaniem)	Zespół prowadzący badania
Zawroty głowy przy pierwszych papierosach	Podjednostka β_3	Genetyczne badania asocjacyjne	1075 dorosłych palących i niepalących	10
Przyjemne odczucia przy inicjacji palenia	Podjednostka α_5	Genetyczne badania asocjacyjne	435 dorosłych palaczy	25
Wiek inicjacji palenia	Podjednostki α_5 i β_4	Genetyczne badania asocjacyjne	1075 dorosłych palaczy i niepalących	10
Zwiększone ryzyko uzależnienia w okresie palenia	Podjednostka α_5	Gen kandydujący	2827 chronicznych palaczy	33
Przemiana nadużywania w uzależnienie	Podjednostka β_3	GWAS	1929 palaczy	4
Przemiana nadużywania w uzależnienie	Podjednostki α_2 , α_5 i β_3	Gen kandydujący	1929 palaczy	4
Przemiana nadużywania w uzależnienie	Podjednostka α_5	GWAS	Ok. 15 000 dorosłych	3
Przemiana nadużywania w uzależnienie	Podjednostka α_3	GWAS	Ok. 14 000 palaczy i 16 000 niepalących	29
Rak płuc i dysfunkcja tętnic obwodowych	Podjednostka α_3	GWAS	Ok. 14 000 palaczy i 16 000 niepalących	29

źródło: opracowanie własne na podstawie [14]

Tabela 2

Geny, których warianty (prawdopodobnie) pomagają w pomyślnym rzuceniu palenia

Genes likely to contain variants that contribute to success in smoking cessation

Numer chromosomu	Nazwa genu	Rola	Liczba SNP
3	RARB	Regulacja transkrypcji	3
8	CSMD 1	Cząsteczki adhezji komórkowej	10
10	PCDH 15	Cząsteczki adhezji komórkowej	3
16	A2BP 1	Regulator splicingu mRNA (składania genu)	3
21	DSCAM	Cząsteczki adhezji komórkowej	3

źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

W celu ustalenia wpływu genów kodujących podjednostki receptora nACh na fenotyp zachowań wobec nikoty przeprowadzono doświadczenia na myszach z zablockowaną ekspresją tych genów (tzw. *knock-out*). Myszy pozbawione genu kodującego białko β_2 wykazywały obniżoną ekspresję lęku i awersji bez zmiany innych cech zespołu odstawiennego, a genu kodującego podjednostkę α_7 – mniejszą nadwrażliwość na ból. Zablockowanie ekspresji

genu kodującego podjednostkę α_5 skutkowało osłabieniem drżenia łap i ruchów grzbietu uznawanych za typowe objawy nikotynowego zespołu odstawiennego.

Wyniki te wskazują, że podjednostka β_2 receptora przyczynia się do negatywnych emocji wyzwolonych przez odstawienie nikoty, podczas gdy białka α_5 i α_7 podtrzymują specyficzne objawy zespołu odstawiennego. Białko α_6 uczestniczy w powstawaniu objawów nagrody

wywołanych przyjęciem nikotyny, ale również negatywnych emocji wywołanych jej odstawieniem [14].

U 19 osób uzależnionych od nikotyny, które przez długi czas paliły około jednej paczki papierosów dziennie, wykonano badania mózgu metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) w różnych okresach po zaprzestaniu palenia (1, 2, 4 oraz 6–12 tygodni). Mierzono gęstość (ilość) podjednostek β_2 receptora nACh najbardziej rozpowszechnionych w mózgu i związanych z nagradzającym działaniem nikotyny. W ciągu pierwszego miesiąca abstynencji ilość podjednostek β_2 w różnych regionach mózgu była znacznie wyższa niż w tych samych regionach mózgu osób w ogóle niepalących tej samej rasy, płci i wieku. W korze mózgowej było ich o 21–29% więcej, w mózgdzku – o 24% więcej, a w związanym z mechanizmem nagrody prążkowiu – o 22% więcej. Po 6–12 tygodniach abstynencji ilości podjednostek β_2 w obu badanych grupach ulegały statystycznemu wyrównaniu, a utrzymywały się jedynie różnice międzysobnicze [18].

Okresowy wzrost poziomu podjednostek β_2 może tłumaczyć to, dlaczego okres kilku tygodni po rzuceniu palenia jest dla wielu osób tak trudny. Prawdopodobnie zwiększona ilość podjednostek β_2 jest przejawem adaptacji mózgu do wyższego poziomu nikotyny, która, wywołując stymulację większej liczby receptorów, zapewnia prawidłowe funkcjonowanie różnych układów neuroprzebieżnikowych. Po odstawieniu papierosów i przerwaniu dopływu nikotyny do mózgu receptory nACh nie ulegają wystarczająco silnej stymulacji, co zakłóca prawidłowe funkcjonowanie układu dopaminergicznego oraz innych neuroprzebieżników i powoduje wystąpienie objawów abstynencyjnych [14].

Podejmowano również próby wykorzystania wyników tych badań do poszukiwania leków pomagających osiągnąć abstynencję nikotynową. I tak testowano preparat Dianicline (Sanofi-Aventis), z tej samej grupy co Verenicline i Citisine, będący częściowym agonistą podjednostek α_4 , β_2 receptora nACh. Próbowano poddać 602 palaczy tytoniu podzielonych na dwie grupy: 300 osób otrzymywało przez 7 tygodni testowany lek, a 302 – placebo. Objawy abstynencyjne, które mierzono za pomocą Hughes and Hatsukami Minnesota Withdrawal Scale, a także odczuwanego przez badanych pragnienia zapalenia papierosa, były niższe dla grupy otrzymującej lek, jednak nie zanotowano wyraźnego działania ułatwiającego osiągnięcie abstynencji [19].

Warianty genu CYP2A6 kodującego enzym metabolizujący nikotynę do nieaktywnych związków kotininy i 3'-hydroksykotiny wpływają na proces uzależniania od nikotyny. Nosicieli różnych wariantów tego genu można podzielić na 3 grupy:

- wykazujących normalną aktywność enzymu – normalni metabolizerzy,
- wykazujących aktywność enzymu niską (poniżej 50% aktywności normalnej) – powolni metabolizerzy,
- wykazujących aktywność enzymu pośrednią (około 75% aktywności normalnej).

Stwierdzono asocjacje między wariantami enzymu i ryzykiem nałogowego palenia tytoniu oraz różnymi zachowaniami związanymi z tym nałogiem.

Normalni i powolni metabolizerzy nikotyny różnią się stopniem ryzyka przekształcenia się nawyku palenia tytoniu w uzależnienie od nikotyny. Wśród dorosłych palaczy powolni metabolizerzy występują zdecydowanie rzadziej niż normalni i pośredni. Wypalają oni mniej papierosów dziennie, płycej się zaciągają, a po przebudzeniu później zapalają pierwszego papierosa. Jeśli ulegają uzależnieniu to ma ono łagodną postać, a objawy odstawiennicze po przerwaniu palenia są słabo wyrażone [20]. U powolnych metabolizerów, tj. nosicieli wolno metabolizującego wariantu enzymu CYP2A6, utrzymuje się w organizmie znacznie wyższy niż u normalnych i pośrednich metabolizerów poziom nikotyny.

Enzym CYP2A6 uczestniczy również w metabolicznej aktywacji swoistych prokarcinogenów nitrozoamin występujących w tytoniu i dymie papierosowym: 4-(metylo-nitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu (NNK) oraz 4-(metylo-nitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-butanolu (NNAL). NNK jest najobficiej występującym w dymie tytoniowym i najsilniej działającym prokarcynogenem. Palacze z wariantem enzymu CYP2A6 wolno metabolizującym nikotynę i wolno przekształcającym prokarcynogeny nitrozoaminowe w karcynogeny są mniej narażeni na rozwój raka płuc [20].

Zakłada się, że wyniki badań genetycznych uwarunkowań uzależnienia będą czynnikiem prognostycznym efektów jego leczenia oraz ryzyka występowania niepożądanych skutków przyjmowania narkotyków.

Warto jednak może w tym miejscu przypomnieć uwagę dra Kari Stefanssona ze słynnego ośrodka naukowego deCODE Genetics w Reykjavíku, że badania nad skomplikowanymi mechanizmami genetycznymi i receptorowymi, decydującymi o uzależnianiu i powodzeniu lub niepowodzeniu terapii tego uzależnienia, nie powinny przesłaniać oczywistej prawdy, że przemiana ryzyka uzależnienia w uzależnienie oraz ryzyka zachorowania na raka płuc w raka płuc zachodzi wyłącznie u osób palących [9]. A zatem, rezygnując z palenia, uwalniamy organizm od kłopotliwego i kosztownego (w sensie biologicznego) obowiązku uruchamiania tych złożonych mechanizmów, a siebie od groźby uzależnienia i zagrażających życiu chorób.

Alkohol

Wyniki badania rodzin, bliźniąt oraz adoptowanych dzieci wskazują ponad wszelką wątpliwość, że rodzinne przekazywanie ryzyka uzależnienia od alkoholu jest w 50–60% uwarunkowane genetycznie. U biologicznego potomstwa alkoholików prawdopodobieństwo rozwoju uzależnienia od alkoholu jest 3–5 razy wyższe niż u potomstwa rodziców nieobciążonych alkoholizmem. Poznanie genetycznych uwarunkowań alkoholizmu jest niezwykle ważnym etapem

badan poznawczych, ale ma również istotne perspektywy praktyczne jako droga do rozwoju skutecznego zapobiegania i zindywidualizowanej terapii choroby alkoholowej. Ważna jest więc identyfikacja genów predysponujących do alkoholizmu, genów łagodzących skutki ekspozycji na alkohol, poznanie mechanizmów oddziaływania genów na zachowanie, a także interakcji między genami oraz genami i środowiskiem.

Alkohol ma w mózgu cały szereg punktów zaczepienia. Oprócz dopaminy stymulującej działanie mezolimbicznego układu nagrody działa na najważniejszy hamujący neuroprzebieg mózgu – kwas γ -aminomasłowy (GABA), neuroprzebieg stymulujący ośrodkowy układ nerwowy (OUN) – glutaminian, a także serotoninę i receptory nikotynowe.

Receptory GABA pośredniczą w sedatywnych efektach etanolu, zaburzeniach koordynacji ruchowej, tolerancji i powstawaniu uzależnienia.

Geny kodujące podjednostki receptora GABA_A występują na chromosomach 4, 5, 15 i X. Wśród nich na uwagę zasługuje gen GABRA-2 występujący na krótkim ramieniu chromosomu 4 w paśmie 12, który ma wpływ na podatność na zaburzenia spowodowane przez środki psychoaktywne.

O ile ostra konsumpcja alkoholu zwiększa aktywność receptora GABA, to przewlekłe jego przyjmowanie może wywołać skutek odwrotny – obniżoną wrażliwość receptora GABA i prowadzić do wystąpienia objawów odstawiennych.

Receptor GABA_A zawiera pięć podjednostek, których najbardziej pospolitą konfigurację tworzą 2- α , 2- β i 1- γ . Podjednostki występują w postaci szeregu izoform: α 1–6, β 1–3, γ 1–3, δ , ϵ , θ , ϖ , ρ 1–3, które łączą się w pentameryczne konfiguracje o różnych właściwościach [21].

Genami związanymi z uzależnieniem są przede wszystkim geny kodujące enzymy, które uczestniczą w procesie uzależniania od alkoholu: gen dehydrogenazy alkoholowej 1B (ADH1B) i dehydrogenazy aldehydowej 2 (ALDH2). ADH metabolizuje etanol do aldehydu octowego, a ten ulega przemianie w kwas octowy pod działaniem ALDH.

Główny szlak metabolizmu etanolu obejmuje dwa etapy – pierwszy to przemiana etanolu w silnie toksyczny aldehyd octowy, zachodząca pod katalitycznym działaniem dehydrogenazy alkoholowej (ADH), a drugi – utlenienie aldehydu octowego do kwasu octowego (octanu) pod wpływem dehydrogenazy aldehydowej (ALDH). Geny kodujące te dwa enzymy występują w postaci szeregu wariantów (alleli) charakteryzowanych przez polimorficzne zmiany w sekwencji nukleotydów budujących cząsteczki DNA. Ważną grupą enzymów są izoenzymy dehydrogenazy alkoholowej ADH1A, ADH1B, ADH1C. Dla genów kodujących ADH1B i ADH1C zidentyfikowano szereg alleli odpowiedzialnych za powstanie zmienionych białek enzymatycznych odznaczających się bardzo wysoką aktywnością enzymatyczną. U osób, nosicieli takich alleli, etanol

jest bardzo szybko metabolizowany do aldehydu, wywołującego bardzo nieprzyjemne efekty, takie jak mdłości, bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, uderzenia krwi do mózgu, wysoka tachykardia, hypotonia i kołatanie serca, które mogą zniechęcić do picia alkoholu.

U ludności krajów azjatyckich częstość występowania alleli ADH1B2 i ADH1C1, kodujących niektóre bardziej aktywne białka enzymatyczne, jest u alkoholików niższa niż u osób niepijących alkoholu.

Sponsorowany przez NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) program wspólnych badań pod nazwą COGA (Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism) ma na celu m.in. ocenę genotypu w rodzinach, w których alkoholizm stwierdzono u przynajmniej trzech spokrewnionych osób. W ramach tego programu przebadano kilkanaście tysięcy pacjentów i poddano analizie kilka tysięcy rodowodów. Stwierdzono, że region na chromosomie 4, oprócz grupy genów kodujących wspomniane już izoenzymy ADH, zawiera także geny ADH4, ADH5, ADH6 i ADH7, które kodują inne enzymy ADH. Geny te są polimorficzne i niektóre polimorfizmy mają związek z uzależnieniem od alkoholu [21, 22].

Niedawno stwierdzono, że warianty genów ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH5, ADH6 i ADH7 są związane z uzależnieniami od innych narkotyków, jednakże mechanizm warunkujący wpływ tych genów na ryzyko uzależnienia nie jest znany [23].

Najważniejsze loci to His47Arg w genie ADH1B, gdzie Arg47 jest superaktywnym wariantem, oraz Glu487Lys w genie ALDH2, gdzie allel Lys487 prawie całkowicie inaktywuje ALDH2. Zarówno wyższa aktywność genu ADH1B związana z allelem His47, jak i niższa aktywność genu ALDH2 nadawana przez allel Lys487 powodują, że po wypiciu alkoholu gromadzi się aldehyd octowy wywołujący działanie awersyjne i niechęć do picia [21]. Działania obu alleli dają więc efekt zbliżony do disulfiramu stosowanego jako lek zapobiegający nawrotom picia, a także do metronidazolu – leku przeciwpierwotniakowego, który hamuje aktywność ALDH. U mieszkańców krajów azjatyckich, np. Japonii i Chin, u których allele His47 i Lys487 występują bardzo często, oraz u Żydów, u których dominuje His47, genotypy heterozygotyczne i homozygotyczne spełniają rolę czynnika chroniącego przed rozwojem alkoholizmu, wskaźniki picia i uzależnienia od alkoholu są w tej populacji odpowiednio niższe. Jest jednak mało prawdopodobne, że te genetyczne warianty wykształciły się w celu ochrony organizmu przed alkoholizmem podobnie jak to, że powstały one jako mechanizm ochronny przeciw ostrym chorobom infekcyjnym wywoływanym przez pierwotniaki wrażliwe na hamowanie metabolizmu etanolu. Stwierdzono asocjacje obu polimorfizmów z uzależnieniem od alkoholu oraz ryzykiem rozwoju nowotworów nosogardzieli i przełyku.

Alkoholizm jest chorobą o bardzo złożonej etiologii, w której uczestniczy sieć szlaków komórkowych i związanych z nimi substancji o wysokiej aktywności biologicznej

kodowanych przez setki genów. Dlatego liczba genów kandydatów postulowanych dla procesu uzależnienia od alkoholu jest znaczna, ale niewiele z nich udało się zidentyfikować. Jednym z nich jest gen kodujący katecho-O-metylotransferazę (COMT) – enzym metabolizujący dopaminę, noradrenalinę i inne katecholaminy. Odgrywa on ważną rolę w regulacji poziomu dopaminy w korze przedczołowej z powodu braku transporterów dopaminy w tym regionie mózgu. U myszy pozbawionych genu kodującego ten enzym występuje dramatyczny wzrost poziomu dopaminy w korze przedczołowej [24]. Występuje tu polimorfizm Val158 Met, przy czym allel Val158 jest 3–4 razy bardziej aktywny niż Met158. Dlatego uważa się, że to on jest odpowiedzialny za obniżenie poziomu dopaminy w korze przedczołowej.

Geny wpływające na proces uzależniania od etanolu i innych narkotyków działają prawdopodobnie przez oddziaływanie na proces przekazywania sygnałów przez neuronalne układy mózgowe, jak hamujący OUN układ GABA-ergiczny, układ dopaminergiczny oraz na endogenne układy opioidowe (enkefaliny, endorfiny, dynorfiny) i układ endokannabinoidowy, a więc geny kodujące różne składniki tych układów mogą wpływać na ryzyko uzależnienia od alkoholu i innych narkotyków.

Opioidy

Morfina i fentanyl są najsilniejszymi środkami stosowanymi do zwalczania i łagodzenia bólów zarówno ostrych śródoperacyjnych, jak i przewlekłych nowotworowych. Jednakże ich kliniczne wykorzystanie wiąże się z szeregiem trudności, gdyż obecnie leczenie bólu za pomocą opioidów prowadzi się, dostosowując dawki do potrzeb indywidualnych pacjentów czasochłonną i ryzykowną metodą prób i błędów. Uważane za optymalne dawki opioidów okazują się często za małe i nie dają oczekiwanego efektu albo za wysokie, wywołujące groźne dla zdrowia efekty intoksykacji jak mdłości, wymioty, zaparcia i zagrażającą życiu depresję oddychania. Ponadto nietrafione dawkowanie opioidów może doprowadzić do ich nadużywania, a w skrajnym przypadku nawet do uzależnienia. Dobranie optymalnych dawek narkotyków opioidowych nie jest jednak łatwe, gdyż wrażliwość na nie wykazuje duże różnice osobnicze. Na przykład minimalne efektywne stężenie analgetyczne (MEDC – *minimal effective analgesic concentration*) fentanylu w osoczu wobec receptora opioidowego MOP waha się w granicach od 0,2–2 ng/ml. Dla innych agonistów MOP: morfiny, petydyny, sulfentanilu i alfentanilu różnice te są też wysokie, pięcio-, dziesięciokrotne. Tak więc stężenie leku opioidowego wywołujące u jednego pacjenta optymalny, oczekiwany efekt analgetyczny u innego może okazać się zdecydowanie za niskie, by spowodować blokadę bólu, a u jeszcze innego za wysokie i wywołać groźne objawy przedawkowania.

Złożony obraz farmakologii opioidów wskazuje, że różnice te mogą być wynikiem działania szeregu genów związanych z farmakokinetyką leków opioidowych, z receptorami opioidowymi oraz z transportem morfiny przez barierę krew-mózg [25].

Wspomniane różnice osobnicze mogą wprawdzie niekiedy wynikać z przyczyn środowiskowych, wieku, stanu emocjonalnego pacjenta i in., jednak główna ich przyczyna ma charakter genetyczny. Badanie tych genetycznych różnic u ludzi jest bardzo utrudnione ze względów etycznych, dlatego próbuje się wyjaśniać ich przyczynę, badając zwierzęta.

Opioidy działają za pośrednictwem trzech specyficznych receptorów oznaczanych greckimi literami μ (mi), δ (delta) i κ (kappa). Za właściwości przeciwbólowe opiatów, ich działanie euforyzujące, a także za groźne efekty uboczne, np. depresję układu oddechowego, odpowiedzialny jest receptor μ (MOP) kodowany przez gen OPRM1. U myszy pozbawionych tego receptora (*knock-out mice*), ale z normalnie funkcjonującymi receptorami δ i κ , morfina nie wywołuje żadnego efektu analgetycznego. Ponadto u takich myszy znacznie zwiększona jest wrażliwość na bodźce szkodliwe. Odkrycie genetycznego mechanizmu kontrolującego zmiany ekspresji OPRM1 może poszerzyć wiedzę na temat indywidualnych różnic w odpowiedzi na opiaty i wrażliwość na ból [26].

Takie porównanie między różnymi szczepami ujawniło istotne korelacje między poziomem ekspresji OPRM1 i odpowiedzią na morfinę. Miejsce genowe odpowiedzialne za różnicę w reakcji na narkotyk między poszczególnymi szczepami było także mapowane z użyciem QTL. Większość cech fenotypu zależy od wielu genów z różnych loci, których efekty sumują się, powodując nasilone cechy. Tego typu cecha nosi nazwę cechy ilościowej, a kontrolując ją loci – loci cech ilościowych (*Quantitative Trait Loci* – QTL). Są to dające się zlokalizować markery genetyczne sprzężone z genami kontrolującymi interesujące ich cechy. Wyniki z QTL sugerują, że zmiany alleli w sąsiedztwie genu OPRM1 są związane z analgetycznymi efektami morfiny [27].

W ludzkim OPRM1 u wielu osobników zidentyfikowano ponad 100 polimorfizmów. Występują one częściej w regionach niekodujących białek niż w eksonach ulegających translacji. Jednakże tych ostatnich zidentyfikowano przynajmniej 10.

Wariant A118G jest najczęstszym kodującym regionem, jednakże jego częstość występowania wykazuje duże różnice w poszczególnych populacjach. Na przykład częstość tego polimorfizmu u Azjatów wynosi ok. 45%, podczas gdy u Europejczyków i Euroamerykanów tylko 5–25%.

Sekwencja między nukleotydami 4500 i 2500 odznacza się dużą trwałością zarówno u człowieka jak i u myszy, co może wskazywać, że ten region genomu odgrywa szczególną rolę w regulacji genu OPRM1. Tylko osiem SNPs zidentyfikowano w stosunkowo krótkim intronie

2 (773 bp), co odpowiada jednej mutacji na około 100 par zasad [28].

Wzrastająca liczba danych dotyczących relacji między wariantami genu OPRM1 i wrażliwością pacjenta na opioidy stwarza szansę szybkiego ustalenia wrażliwości na lek i zastosowania go w skutecznej dawce, bez ryzyka przedawkowania wywołującego szereg skutków ubocznych. Różnice wykryte w genie OPRM1 mają wpływ nie tylko na wrażliwość na leki opiatowe, ale także na endogenne opioidy – endorfiny i enkefaliny.

Ponieważ większość leków opiatowych ulega metabolizmowi pod katalitycznym wpływem cytochromu P-450, zwłaszcza CYP2D6, geny, które kodują te metabolizujące enzymy, wymagają również dokładnego poznania. Analiza przypadków polimorfizmu w każdym z ważnych genów umożliwi dokładniejszą ocenę indywidualnych wrażliwości na opioidy, poprawi jakość terapii bólu i zmniejszy lub wyeliminuje ryzyko niebezpiecznych efektów ubocznych wywoływanych przez leki tej grupy.

Lepsze poznanie relacji między indywidualnymi polimorfizmami i efektami opiodów umożliwi dokładniejsze przewidywanie wrażliwości na nie oraz dostosowanie dawek leków do potrzeb indywidualnych pacjentów.

Kannabinoidy

Częstość stosowania preparatów kannabis w różnych regionach świata wykazuje dość znaczne różnice. W Chinach jest ona oceniana na ok. 0,3%, natomiast w USA na 42%. Spośród tych, którzy stosują kannabinoidy, 7% spełnia warunki uzależnienia od nich (kryteria DCM-IV). Identyfikacja genów mających specyficzne relacje z metabolizmem egzogennych i endogennych kannabinoidów jest trudna z uwagi na niewielką liczbę prac poświęconych temu zagadnieniu. Egzogenne kannabinoidy to przede wszystkim δ -9 THC oraz związki o podobnej budowie izolowane z konopi *Cannabis sativa*. Kannabinoidy endogenne są to wytwarzane w mózgu pochodne wielonienasyconego kwasu arachidonowego (tzw. acykliczne eikozanoidy) strukturalnie bardzo różne od izolowanych z konopi egzogennych kannabinoidów, które są trójcyklicznymi pochodnymi dibenzopirany [29]. Dotychczas izolowano z tkanek mózgu pięć endogennych kannabinoidów: anandamid (AEA), 2-arachidonoilglicerol (2-AG), eter noladyny, wirodhaminę i N-arachidonyldopaminę. Działają one przez aktywację receptorów kannabinoidowych CB1 i CB2 kodowanych przez geny CNR1 i CNR2 występujące na chromosomie 6. Hopfer i in. [30] stwierdzili związek jednego z wariantów tego genu z objawami uzależnienia od kannabinoidów.

Ważna rola przypada sześciu genom, z których dwa były badane czynnie, a pozostałe są głównymi pretendentami do tego, by pomóc w wyjaśnieniu indywidualnych różnic w podatności na zaburzenia wywołane stosowaniem kannabis.

Ważną rolę odgrywają geny kodujące receptory kannabinoidów CB1 i CB2. Stymulacja receptorów wywołuje hamowanie cykazy adenylanowej, wzbudza zaktywowaną mitogenem kinazę białkową oraz hamuje i aktywuje bramkowane napięciem kanały wapniowe i potasowe [31]. Gen kodujący receptor CB1, czyli CNR1, znajduje się na długim ramieniu szóstego chromosomu i ma lokalizację 6q14-15. Zawiera 25 000 par zasad (25 kb) i cztery eksony, z których czwarty jest największy i najczęściej ulega ekspresji w mózgu. Gen CNR2, kodujący receptor CB2, leży na krótkim ramieniu chromosomu pierwszego, ma chromosomalną lokalizację 1p36.11, składa się z 39 400 par zasad (39,4 kb) i dwóch eksonów [32].

Gen kodujący hydrolazę amidów kwasów tłuszczowych (FAAH) występuje również na chromosomie pierwszym (1p35-34), ma 19 500 par zasad, 15 eksonów i ulega ekspresji w OUN. Enzym katalizuje rozkład anandamidu i 2-arachidonoilglicerolu na kwas arachidonowy i etanolaminę lub glicerol. Hamowanie aktywności tego enzymu, równoznaczne ze zmniejszeniem intensywności procesu rozkładu endokannabinoidów, nasila analgezję niewywołowaną przez opioidy [33].

Lipaza monoglicerydów (MGLL) katalizuje hydrolizę 2-AG i innych lipidów. Gen kodujący ten enzym zawiera 131 kb i osiem eksonów i leży na 3q21.3.

Geny kodujące główne układy neuroprzekąźnikowe mogą również wywierać wpływ na biologiczne podstawy zaburzeń (efektów) wywoływanych przez kannabinoidy [34].

Anandamid, najważniejszy endokannabinoid, aktywuje nie tylko receptory CB1 i CB2, ale również receptor wanioloidowy (TRPV1). W stanach patologicznego stresu powinowactwo anandamidu do tego receptora wzrasta dziesięciokrotnie. Gen kodujący receptor TRPV1 występuje na ludzkim chromosomie 17p13.3, jego długość wynosi 44 000 par zasad i zawiera 17 eksonów [35]. Klasycznym agonistą tego receptora jest kapsaicyna, ale aktywują go również endogenne kannabinoidy.

W efektach wywoływanych przez kannabinoidy mogą uczestniczyć również geny kodujące elementy układów neuroprzekąźnikowych: GABA-ergicznego, dopaminergicznego i opioideoergicznego, bo produkcja tych neuroprzekąźników zależy w dużej mierze od aktywności receptora CB1 [36] (tab. 3).

Tabela 3

Lokalizacja i właściwości ważniejszych genów związanych z losem i skutkami działania kannabinoidów

Localization and properties of more important genes connected with action of cannabinoids

Gen kodujący	Produkt ekspresji genu	Chromosomalna lokalizacja genu	Wielkość genu (w kb)	Liczba eksonów
CNR1	Receptor CB1	6q14-15	25	4
CNR2	Receptor CB2	1p36.11	39,4	2
MGLL	Lipaza monoglicerydów	3q21.3	131	8
	FAAM	1p35-34	19,5	15
TRPV1	Receptor waniloidowy	17p13.3	44	17
GABRA 2		4p12		
OPRM1	Receptor opioidowy μ	6q24-25	124	4
	GPR 55	2q37	17	3

źródło: opracowanie własne

BIBLIOGRAFIA

1. Szukalski B.: Genetyczne aspekty uzależnienia od narkotyków. Część I. Struktura genotypu a podatność na uzależnienie, „Problemy Kryminalistyki” 2011, 273, 40–46.
2. Ehringer M.A., McQueen M.B., Hoft N.R., Saccone N.L., Stitzel J.A., Wang J.C., Bierut L.J.: Association of CHRN genes with „dizziness” to tobacco, „Am. J. Med. Genet. Part B” 2009, 153B, 600–609.
3. Munafò M.R., Johnstone E.C.: Genes and cigarette smoking, „Addiction” 2008, 103, 893–904.
4. Jackson K.J., Martin B.R., Changeux J.P., Damaj M.I.: Differential role of nicotinic acetylcholine receptor subunits in physical and effective nicotinic withdrawal signs, „J. Pharm. Exper. Therapeutics” 2008, 325, 302–312.
5. Siemińska A.: W poszukiwaniu genów wpływających na palenie tytoniu, „Pneumonol. Alerg. Pol.” 2010, 78, 432–438.
6. Jackson K.J., McIntosh J.M., Brunzell D.H., Sanjakdar S.S., Damaj M.J.: The role of alfa 6-containing nicotinic acetylcholine receptors in nicotine reward and withdrawal, „J. Pharm. Exper. Therapeutics” 2009, 331, 547–554.
7. Sherva R., Wilhelmsen K., Pomerleau C.S., Chasse S., Rice J.P., Snedecor S.M., Bierut L.J., Neuman R., Pomerleau O.F.: Association of a single nucleotide polymorphism in neuronal acetylcholine receptor subunit alpha 5 (CHRNA5) with smoking status and with „pleasurable buzz” during early experimentation with smoking, „Addiction” 2008, 103, 1544–52.
8. Hoft N., Corley R., McQueen M., Schloepfer I., Huizinga D., Ehringer M.: Genetic association of the CHRNA6 and CHRN3 genes with tobacco dependence in a nationally representative sample, „Neuropsychopharmacol.” 2009, 34, 698–706.
9. Thorgeirsson T., Geller F., Sulem P., Rafnar T., Wiste A., Magnusson K., Manolescu A., Thorleifsson G., Stefansson H., Ingason A., Stacey S., Bergthorsson J., Thorlacius S., Gudmundsson J., Jonsson T., Jakobsdottir M., Saemundsdottir J., Olafsdottir O., Gudmundsson L., Bjornsdottir G., Kristjansson K., Skuladottir H., Isaksson H., Gudbjartsson T., Jones G., Mueller T., Gottsater A., Flex A., Aben K., de Vegt F., Mulders P., Isla D., Vidal M., Asin L., Saez B., Murillo L., Blondal T., Kolbeinsson H., Stefansson J., Hunsdottir I., Runarsdottir V., Pola R., Lindblat B., van Rij A., Dieplinger B., Haltmayer M., Mayordomo J., Kiemeny L., Matthiasson S., Oskarsson H., Tyrfingsson T., Gudbjartsson D., Gulcher J., Jonsson S., Thorsteinsdottir U., Kong A., Stefansson K.: A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease, „Nature” 2008, 452, 638–642.
10. Weiss R.B., Baker T.B., Cannon D.S., Niederhauser A., Dunn D., Matsunami N., Singh N., Baird L., Coon H., McMahon W.M., Piper M.E., Fiore M.C., Scholand M.B., Connet J., Kanner R.E., Gahring L.C., Rogers S.W., Hoidal J.R., Leppert M.F.: A candidate gene approach identifies the CHRNA5-A3-B4 region as a risk factor for age-dependent nicotine addiction, „PloS Genetics” 2008, 4 (7), 1–11.
11. Bierut L.J., Madden P.A., Breslau N., Johnson E.O., Hatsukami D., Pomerleau O.F., Swan G.E., Rutter J., Bertelsen S., Fox L., Fugman D., Goate A.M., Hinrichs A., Konvicka K., Martin N.G., Montgomery G.W., Saccone N., Saccone S.F., Wang J.C., Chase G.A., Rice J., Balinger D.G.: Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence, „Human Molec. Genetics” 2007, 16, 24–35.
12. Berrettini W., Yuan X., Tozzi F., Song K., Francks C., Chilcoat H., Waterworth D., Muglia P.,

Mooser V.: $\alpha_5 \alpha_3$ nicotinic receptor subunit alleles increase risk for heavy smoking, „Molecular Psychiatry” 2008, 13, 368–373.

13. **Saccone S.F., Hinrichs A., Saccone N., Chase G., Konvicka K., Madden P., Breslau N., Johnson E., Hatsukami D., Pomerleau O., Swan G., Goate A., Rutter J., Bertelsen S., Fox L., Fugman D., Martin N., Montgomery G., Wang J., Ballinger D., Rice J., Bierut L.:** Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs, „Human Molec. Genetics” 2007, 16, 36–49.

14. **Whitten L.:** Studies Link Family of Genes to Nicotine Addiction, „NIDA Notes” 2009, 22 (6), 1–14.

15. **Uhl G.R., Liu Q.R., Drgon T., Johnson C., Walther D., Rose J.E., David S.P., Niaura R., Lerman C.:** Molecular genetics of successful smoking cessation: Convergent genome-wide association study results, „Arch. Gen. Psychiatry” 2008, 65, 683–693.

16. **Drgon T., Montoya I., Johnson C., Liu Q.R., Walther D., Hamer D., Uhl G.R.:** Genome-wide association for nicotine in NIH research volunteers, „Molecular Medicine” 2009, 15, 21–27.

17. **Nida Staff :** Smokers Who Quit May Have Genetic Advantage, „NIDA Notes” 2009, 22 (5), 8–9.

18. **Cosgrove K.P., Batis J., Bois F., Maciejewski P.K., Kloczynski T., Stiklus S., Krishnan-Sarin S., O'Malley S., Perry E., Tamaqnan G., Seibyl J.P., Staley J.K.:** Beta 2-nicotinic acetylcholine receptor availability during acute and prolonged abstinence from tobacco smoking, „Arch. Gen. Psychiatry” 2009, 66, 666–676.

19. **Tonstad S., Holme I., Tonneson P.:** Dianicline, a Novel (alpha) 4 (beta) 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, for Smoking Cessation: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial, „Nicotine Tob. Res.” 2011, 13, 1–6.

20. **Strasser A.A., Malaiyandi V., Hoffmann E., Tynedale R.F., Lerman C.:** An association of CYP2A6 genotype and smoking topography, „Nicotine Tobacco Res.” 2008, 9, 511–518.

21. **Agrawal A., Edenberg H.J., Foroud T., Bierut L., Dunne G., Hinrichs A.L., Numberger J.I., Crowe R., Kuperman S., Schuckit M.A., Begleiter H., Porjesz B., Dick D.M.:** Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample, „Behav. Genet.” 2006, 36, 640–650.

22. **Edenberg H.J., Xuei X., Chen H.J., Tien H., Wetherill L., Dick D., Almesy L., Bierut L., Bucholz K., Goate A., Hesselbrock V., Kuperman S., Nurnberger J., Porjesz B., Rice J., Schuckit M., Tischfield J., Begleiter H., Foroud T.:** Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: A comprehensive analysis, „Hum. Mol. Gen.” 2006, 15, 1539–1549.

23. **Luo X., Kranzler H.R., Zuo L., Wang S., Schork N.J., Gelertner J.:** Multiple ADH genes modulate risk for

drug dependence in both African- and European-Americans, „Hum. Mol. Gen.” 2007, 16, 380–390.

24. **Bisogno T., De L.P., Di Marzo V.:** Fatty acid amide hydrolase, an enzyme with many bioactive substrates. Possible therapeutic implications, „Curr. Pharm. Des.” 2002, 8, 533–547.

25. **Ikeda K., Ide S., Han W., Hayashida M., Uhl G., Sora I.:** How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses, „Trends Pharmacol. Sc.” 2005, 26, 311–317.

26. **Zhang H., Kranzler H.R., Yang B.Z., Luo X., Gelertner J.:** The OPRD1 and OPRK1 loci in alcohol or drug dependence: OPRD1 variation modulates substance dependence risk δ - and κ -opioid receptor gene variants and substance dependence, „Molecular Psychiatry” 2008, 13, 531–543.

27. **Luo X., Zuo L., Kranzler H., Zhang H., Wang S., Gelertner J.:** Multiple OPR genes influence personality traits in substance dependent and healthy subjects in two American populations, „Am. J. Med. Genet. Part B” 2008, 147B, 1028–39.

28. **Arias A., Feinn R., Krauzler H.:** Association of an Asn40Asp (A118 G) polymorphism in the mu-opioid receptor gene with substance dependence: A meta-analysis, „Drug Alcohol. Depend.” 2006, 83, 262–268.

29. **Dinh T.P., Freund T.F., Piomelli D.:** A role for monoglyceride lipase in 2-arachidonoylglycerol inactivation, „Chem. Phys. Lipids” 2002, 121, 149–158.

30. **Hopfer C.J., Young S.E., Purcell S., Crowley T.J., Stallings M.C., Corley R., Rhee S., Smolen A., Krauter K., Hewitt J., Ehringer M.:** Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents, „Am. J. Med. Genetics Part B.” 2006, 141B, 895–901.

31. **Onaivi E.S., Ishiguro H., Gong J.P., Patel S., Perschuk A., Meozzi P., Myers L., Mora Z., Tagliaferro P., Gardner E., Brusco A., Akinshola B., Liu Q.R., Hope B., Iwasaki S., Arinami T., Teasenfitz L., Uhl G.R.:** Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain, „Ann. NY Acad. Sci.” 2006, 1047, 514–536.

32. **Hanghey H.M., Marshall E., Schacht J.P., Louis A., Hutchison K.E.:** Marijuana withdrawal and craving influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR 1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes, „Addiction” 2008, 103, 1778–86.

33. **Tyndale R.F., Payne J., Gerber A.L., Sipe J.:** The fatty acid amide hydrolase C385A (P129T) missense variant in cannabis users: studies of drug use and dependence in Caucasians, „Am. J. Med. Genet. B. Neuropsych. Genet.” 2007, 144, 660–666.

34. **Iwasaki S., Ishiguro H., Higuchi S., Onaivi E.S., Arinami T.:** Association study between alcoholism and endocannabinoid metabolic enzyme genes encoding fatty acid amide hydrolase and monoglyceride lipase

in a Japanese population, „Psychiatr. Genet.” 2007, 17, 215–220.

35. Starowicz K., Nigam S., Di Marzo V.: Biochemistry and pharmacology of endovanilloids, „Pharmacol. Ther.” 2007, 114, 13–33.

36. Lazary J., Lazary A., Gonda X., Benko A., Molnar E., Huyady L., Juhasz G., Bagdy G.: Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype, „Am.J.Med. Gen. Part B” 2009, 150B, 1118–1127.

Streszczenie

Badania bliźniąt i dzieci adoptowanych wskazują, że czynniki genetyczne odgrywają ważną rolę w etiologii palenia tytoniu. Wyniki licznych badań na zwierzętach oraz ochotnikach sugerują, że genetyczny polimorfizm wpływający na farmakokinetykę i farmakodynamikę nikotyny może stanowić podstawę do opracowania nowych metod leczenia uzależnień od nikotyny. Dalsze badania będą prawdopodobnie dotyczyły interakcji między genami i czynnikami środowiskowymi z zastosowaniem bardziej doskonałych technik jak neuroobrazowanie.

Uzależnienie od alkoholu jest ciężką, przewlekłą, nawracającą chorobą, której ryzyko wystąpienia w ponad 50% przypadków wynika z podatności genetycznej. U biologicznego potomstwa alkoholików choroba alkoholowa (alkoholizm) występuje 3–5 razy częściej niż u potomstwa niealkoholików. Alkoholizm w wywiadzie rodzinnym jest złym prognostykiem jeśli chodzi o nadużywanie alkoholu i uzależnienie od niego.

Przeciwbólowe opioidy są szeroko stosowane i nadużywane, jednak duże osobnicze różnice wrażliwości na nie ograniczają efektywną terapię przeciwbólową i zwiększają ryzyko nadużywania. W ostatnim okresie badania prowadzone na myszach wsobnych oraz z zablokowaną ekspresją różnych genów wykazały, że opioidowy receptor μ (MOP), kodowany przez gen OPRM1, odgrywa kluczową rolę w znieczulających i uzależniających właściwościach narkotyków opioidowych. Szybki postęp badań na tym polu prowadzi do lepszego zrozumienia relacji między polimorfizmem genów i wrażliwością na opioidy, a tym samym do bardziej precyzyjnego, dostosowanego do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta, dawkowania leków przeciwbólowych.

Zaburzenia związane ze stosowaniem kannabinoidów (nadużywanie i uzależnienie) mają charakter dziedziczny. Główny receptor kannabinoidowy w mózgu, CB1, jest kodowany przez gen CNR1 występujący na chromosomie szóstym.

Słowa kluczowe: uzależnienie od tytoniu, dziedziczność, receptory kannabinoidowe, zależność od alkoholu, OPRM1, OPRM2.

Summary

There is consistent evidence from twin and adoption studies that genetic factors play a role in the aetiology of cigarette smoking. Animal and human studies suggest that genetic polymorphisms influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics of nicotine may have great potential for aiding smoking treatment. Future research is likely to include the study of gene and environment interaction and the more sophisticated technologies such as neuroimaging.

Alcohol dependence (AD) is a common, chronic and relapsing disorder. Compelling epidemiological evidence indicates that > 50% of the risk for becoming alcoholics stems from genetic susceptibility. Positive family history of alcoholism is a strong predictor of becoming alcoholic. Overall biological offsprings of alcoholics are three to five times more likely to develop AD than offsprings of non alcoholics.

Opiate analgesics are widely used and abused drugs. Individual differences in opiate sensitivity can hamper effective pain treatment and increase risks of drug abuse.

Recent studies using inbred and knockout mice have revealed that the μ opioid peptide (MOP) receptor encoded by the OPRM1 gene has a mandatory role in the analgesic and addictive properties of opiate drugs. Rapid advances in this research field are leading to improved understanding of the relationships between gene polymorphisms and opiate sensitivities that will enable more accurate prediction of the opiate sensitivity and opiate requirements in individual patients.

Twin studies have shown that cannabis use disorder (abuse/dependence) are highly heritable. The main cannabinoid receptor in the brain is called CB1 and is encoded by the CNR1 gene, which is located on chromosome 6.

Keywords: tobacco addiction, heritability, cannabinoid receptors, alcohol dependence (AD), OPRM1, OPRM2