

Sigara Bağımlılığının Genetiği

Genetics of Smoking Addiction

Kamuran Karakülah, Cem Şengül, Ceyhan Balcı Şengül

Özet

Sigara birçok hastalığın sebepleri arasındadır ve her yıl 5 milyon insanın ölümüne neden olarak, en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Bağımlılık, sigara kullanımının yol açtığı en önemli sendromlardandır ve içerdiği nikotin ile ilişkilendirilmiştir. Sigara bağımlılığının nedenleri farklı bileşenleri ile yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Epidemiyolojik, farmakolojik, nörobiyolojik ve genetik çalışmalar başlıca çalışma alanlarıdır. Sigara ve nikotin bağımlılığının genetiği 50 yıldır çalışılmaktadır. Öncelikle, ikiz, aile ve evlat edinme çalışmaları sigara bağımlılığında genetik geçişin olduğunu göstermiştir. Moleküler genetik çalışmalarında içilen sigara miktarı ve nikotin ile aday genler arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bağımlılığın yüksek derecede kalıtsal bir hastalık olması, pozisyonel genetiği kullanarak şüphelenilen genlerin aydınlatılmasına çalışılması için birçok çalışmanın yapılmasını tetiklemiştir. Sigara bağımlılığı genetik diseksiyonu için aday gen çalışmaları da ayrıca kullanılmaktadır. Bu iki yaklaşımın son 20 yılda hastalık patofizyolojisini anlamamızda önemli etkisi olmuştur. Sigara bağımlılığında tüm genomun incelendiği ilişkilendirme çalışmaları ve kopya sayısı değişikliklerinin tespiti de yakın gelecekte önemli katkı sağlayabilecektir. Yeni çalışmalar, epigenetik mekanizmaların veya DNA'nın kimyasal belirteçlerinin ve onu çevreleyen histon proteinlerinin yaşam boyu değişken olduğunu ve çevresel faktörler tarafından değiştirilebileceğini göstermiştir. Epigenetik mekanizmalar, çevresel koşulların şizofreniye etkisini açıklayan cazip bir moleküler hipotez olmuştur. Bu yazıda, klasik genetik çalışmalardan yeni epigenetik yaklaşımlara kadar sigara bağımlılığındaki genetik çalışmaların gelişimi gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Sigara, bağımlılık, genetik, epigenetik.

Abstract

Tobacco smoking is associated with many diseases causing 5 million deaths per year worldwide and is regarded as one of the leading causes of death. Addiction is of the most notorious tobacco-related syndrome and is mainly attributed to nicotine. The causes of tobacco smoking addiction were intensively investigated with several components. Epidemiologic, pharmacologic, neurobiological and genetic studies were the main study topics. Genetic studies of smoking and nicotine dependence has been studied for 50 years. Twin, family and adoption studies show evidence for genetic effects on smoking and nicotine dependence. Molecular genetic analyses have identified genes associated with the amount smoked and nicotine dependence. The high heritability of addiction has stimulated much work aimed at identifying susceptibility genes using positional genetics. Candidate gene approaches are also being used for the genetic dissection of smoking addiction. These two approaches had a major impact on our understanding of disease pathophysiology in last 2 decades. Recent work indicates that epigenetic mechanisms or the chemical markings of the DNA and the surrounding histone proteins remain labile through the lifespan and can be altered by environmental factors. Thus, epigenetic mechanisms are an attractive molecular hypothesis for environmental contributions to tobacco smoking addiction. Genome wide association and copy

number variation studies are new genetic techniques and they would probably provide us important information in the near future. In this report we aimed to review progress of genetic studies in smoking addiction from classical genetic studies to new epigenetic approaches..

Key words: Smoking, addiction, genetics, epigenetics.

HALEN tüm dünya nüfusunun %30'u sigara kullanmaktadır. Bunun sonucu olarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2011 yılı verilerine göre, her yıl dünya genelinde 6 milyona yakın insan tütün ve tütün ürünleri kullanımı sonucu gelişen hastalıklar nedeni ile ölmektedir. Bu nedenle DSÖ tütün kullanımını en yaygın halk sağlığı sorunlarından ve önlenebilir erken ölüm nedenlerinde biri olarak tanımlamaktadır.[1]

Sigara bağımlılığı da diğer birçok bağımlılık gibi, hem genetik hem de çevresel yönleri olan kompleks bir davranıştır. Sigara bağımlılığında genetik geçiş; aile çalışmaları, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmalar ile araştırılmıştır.[2] Sigara bağımlılığının genetiğinde klasik Mendelyen kalıtım örüntüsünü izlenmemektedir. İkizlerle yapılmış 14 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir gözden geçirme çalışmasında nikotin bağımlılığının %56 genetik, %24 ailesel, %29 çevresel faktörlerden kaynaklandığı ifade edilmiştir.[2] Yapılan çalışmalar sigara bağımlılığının gelişiminde çevresel faktörlerin sigara içmeye başlama ile genetik faktörlerin ise düzenli içicilikten bağımlılığa geçişte daha belirgin bir rol oynadığını göstermiştir.[3,4]

Bu yazıda nikotin, tütün, sigara, genetik ve polimorfizm kelimeleri ve bunların İngilizce karşılıkları kullanılarak çeşitli veri tabanları taranmış, bu yazının konusu ile ilgili olan ve tam metnine ulaşılan yayınlar seçilmiştir. Yazıda öncelikle klasik genetik çalışmalar sonrasında ise modern moleküler genetik araştırmalar gözden geçirilmiştir.

Klasik Genetik Çalışmalar

Psikiyatri genetiği araştırmalarını başlangıçtan itibaren incelediğimizde bu çalışmaların temelinde klasik aile ve ikiz çalışmalarının yer aldığını görmekteyiz.[2] Benzer şekilde sigara bağımlılığının genetiğini araştırmak amacı ile yapılan çalışmalar da aile ve ikiz çalışmaları ile başlamıştır. İkiz çalışmalarının ilki 1958 yılında Almanya da yapılmıştır. Bu çalışmada; tek yumurta ikizlerinde sigara bağımlılığının çift yumurta ikizlerinden daha fazla olduğu gözlenmiştir.[5]

Sonraki süreçte Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İskandinavya, Avustralya, Japonya'da daha geniş çaplı örneklerle bu konuda çalışmalar yürütülmüştür. Bu çalışmalar sigara bağımlılığına ek olarak sigaraya başlama yaşı, içme miktarı, sigarayı bırakabilme gibi sigara içme davranışlarının düzenlenmesinde de genetik faktörlerin rolünün olduğunu göstermiştir.[6,7] Hastalıkların genetik temelini araştırmak için yapılan ikiz çalışmalarında; tek yumurta ikizleri ile çift yumurta ikizleri arasındaki konkordans oranı değerlendirilmektedir. Bu oranın 1'den büyük olması o hastalığın etiyojisinde potansiyel genetik faktörlerin olduğunu gösterir. Sigara bağımlısı olan ikizlerde yapılan iki çalışmada bu oran 1.3 ve 1.6 olarak bulunmuştur.[8]

Aile çalışmalarında da sigara içen bireylerin ailelerinde ailesel yüklülük olduğu gösterilmiştir. Ailesinde sigara içen bireyler olduğunda kişiler, daha erken yaşlarda sigaraya başlamakta ve daha yüksek miktarlarda sigara içmektedirler. Araştırmacılar bu durumun ailesel geçişle ilgisinin yanında rol model olma ve sosyal kabulün de önemli olduğunu vurgulamışlardır.[4,6]

Moleküler Genetik Çalışmalar

Klasik aile ve ikiz çalışmaları sigara içme davranışının klinik görünümüne genetik faktörlerin katkısı olduğunu ortaya koymuştur. Sigara bağımlılığının etiolojisinde genetik geçiş yüksek oranlarda bildirilmekle birlikte, genetik geçişin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. İlerleyen dönemde araştırmacılar genetik geçişin nasıl gerçekleştiği aydınlatmak için moleküler genetik araştırmalar üzerine yoğunlaşmışlardır.[2,4]

Günümüzde sigara bağımlılığı ile ilişkili yayınlanmış moleküler genetik çalışmaların birçoğu fonksiyonel aday gen yaklaşımı kullanılarak yapılmıştır. Aday genlerin seçimi çoğunlukla nikotinik asetilkolin reseptörlerini kodlayan genler, nikotinin metabolizmasını etkileyen genler dopamin ile ilişkili genler ve daha az oranda da serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerle ilişkili proteinleri kodlayan genlere odaklanmıştır. Çünkü nörobiyolojik çalışmalarda bu nörotransmitterlerin nikotinin vücuttaki etkileri ve sigara bağımlılığının patofizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu gösterilmiştir.[3] Bu bölümde nikotin bağımlılığı gelişiminde rol oynayan aday genler hakkında yürütülmüş olan moleküler genetik araştırmaların sonuçlarının mümkün olduğunca ayrıntılı değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Karaciğer Sitokrom Sistemi ile İlgili Genler

Sigara bağımlılığında ilk olarak nikotin metabolizmasını etkileyen karaciğer sitokrom sistemi (CYP) ile ilgili genler üzerinde çalışılmıştır. Sitokrom enzimlerinden CYP2A6 karaciğerde nikotini kotinine dönüştürmektedir. Bu enzimin 3 farklı allelik varyantı tanımlanmıştır. Çalışmalarda; CYP2A6*1 allelinin enzimin normal aktivitesi ile ilişkili olduğu, CYP2A6*2 ve CYP2A6*3 allellerinin ise enzimin düşük aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[9] Bu çalışmada sigara içmeyen kişilerde enzimin düşük aktivitesine sahip allellerin sıklığı, sigara içenlere göre daha fazla bulunmuştur. Enzimin düşük aktivitesinin sigara bağımlılığına karşı koruyucu etkisinin olduğu ifade edilmiştir.[9] Ayrıca sigara içen kişiler arasında yapılan düşük CYP2A6 enzim aktivitesine sahip kişilerin daha az miktarda sigara içtiği ve sigara içimini daha kolay bıraktıkları gösterilmiştir.[9]

CYP2D6 ise karaciğerde nikotinin kotinine oksidasyonu ile ilgilidir. Bu enzimin homozigot çekinik alleleline sahip kişiler (CYP2D6*3*4 ve*5) yavaş metabolizör, heterozigot alleleline sahip kişiler (CYP2D6*1,*2) hızlı metabolizör, homozigot dominant alleleline sahip kişiler ultra hızlı metabolizör olarak tanımlanır.[10] Nikotini yavaş metabolize eden kişilerde sigara bağımlılığına yatkınlığının artmış olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır.[11] Son dönemde yapılan çalışmalar CYP2D6 genotiplerinin sigara bağımlılığından daha çok sigara içme davranışları ile ilişkisi olduğu ve ağır sigara içicisi kişiler arasında ultrahızlı metabolizör kişilerin oranının hiç içmeyen grubun dört katı, hafif içici olan grubun iki katı olduğu bildirilmiştir.[12]

Dopaminerjik Sistem ile İlgili Genler

Bağımlılık gelişiminde en önemli nörotransmitterlerin başında beyin ödül düzeneğini de doğrudan etkilediğinden dopamin gelmektedir. Dopaminerjik sistem üzerinden çalışan ilaçlar bağımlılık tedavisinde işe yaramakta ve bu alandaki genetik araştırmalar umut vaat etmektedir. Dopaminerjik sistemle ilgili olarak reseptörler, dopamin sente-

zinde ve metabolizmasında rol oynayan enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler araştırılmıştır.[13]

Dopamin Reseptör Genleri

Nikotin, mezolimbik dopaminerjik sistemde bulunan kolinerjik reseptörleri aktive ederek nukleus akumbens'te dopamin salınımını uyarır. Nikotin bağımlılığı ve sigara içimine bağlı psikolojik haz duyma esas olarak dopamin salgılanmasıyla bağlantılıdır.[14] Uzun süre reseptörlerin nikotine maruziyeti dopamin yeterliliğini azaltır. Daha sonraları aynı zevk hissini oluşturmak için giderek daha fazla nikotine ihtiyaç duyulur. Günün ilk sigarası en yüksek düzeyde zevk verir. Çünkü dopamin reseptörlerinin duyarlılığı da en yüksek düzeydedir. Daha sonra reseptörler de duyarsızlaşma olur ve tatmin duygusu azalmaktadır.[14] İki genel dopaminerjik reseptör sınıfı vardır: dopamin 1 ve dopamin 5 reseptörleri uyarıcı sinyalleri iletirken, dopamin 2,3 ve 4 reseptörleri inhibitördür. Bu 5 farklı dopamin reseptörünü kodlayan genlerdeki genetik farklılıkların sigara bağımlılığı ile ilişkisi araştırılmıştır.[15]

Kromozom 11q23 bölgesinde bulunan DRD2 geni daha çok alkolizmde incelenmiş, alkol kullanımı olan kişilerde sigara içme miktarı ile ilişkili bulunmuştur.[16] Dopamin D2 reseptör geninin (DRD2) Taq1A alleli sigara içenlerde içmeyenlere göre yüksek oranında saptanmıştır.[17] Yine DRD2 Taq1A allelin varlığı ile sigara içmeye başlama yaşı arasında ters bir ilişki bulunmuştur.[18] Bu çalışmalarda DRD2 alleli taşıyan kişilerin daha az D2 reseptör sayısı ve reseptör bağlantısına sahip oldukları öne sürülmüştür. Yine yapılan çalışmalarda DRD2 geni Taq1 A allelinin sigarayı bırakma ve nikotin replasman tedavisine yanıtla ilişkili olduğu bulunmuştur.[19] Son zamanlarda yapılan aile bazlı çalışmalarda ise DRD2 alleli ile nikotin bağımlılığı arasında ilişki bulunamamıştır.[20] Çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların örneklemdeki farklılığa bağlı olduğu düşünülmüştür. Az sayıda çalışmada ise DRD2 geninin diğer polimorfizmlerinin de (Taq1B, Taq1C, Taq1D) sigara içme davranışı ve tedaviye yanıtla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[21,22]

Dopaminerjik sistemde yaygın olarak incelenmiş DRD4 geni kromozom 11p15.5 yerleşimlidir.[23] Dopamin D4 genininin incelendiği bir çalışmada en az L alleli taşıyan kişilerin daha erken yaşta sigaraya başladığı bulunmuş, ancak bu etki sadece beyazırka sahip kişilerde gözlenmiştir.[24] Son dönemlerde DRD4 geninde araştırılan temel polimorfizm ekson 3 bölgesinde yerleşimli 48 bç'lik "değişken sayıda ardışık tekrarlar" (variable number of tandem repeats =VNTR) polimorfizmidir. Babic ve arkadaşları DRD4 VNTR polimorfizmi ile nikotin bağımlılığı arasında ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir.[25] Sullivan ve arkadaşları ise Kromozom 4p 16.3 yerleşimli DRD5 geni ile sigara bağımlılığı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.[26]

Dopamin İletimi ve Metabolizmasında Rol Oynayan Genler

Dopamin taşıyıcı 1 (DAT1) geni kromozom 5p 15.3 üzerinde yer almaktadır. Dopamin taşıyıcı protein dopaminin sinaptik aralıktan presinaptik terminale geri alınımından sorumludur ve SLC6A3 geni tarafından eksprese edilir. DAT1 geninin 9 tekrar alleli (SLC6A3-9) sinaptik aralıkta dopamin fazlalığından, 10 tekrar alleli (SLC6A3- 10) dopamin azlığından sorumludur.[27] Bir çalışmada sigara içmeyen kişilerin daha fazla oranda SLC6A3-9 alleleline sahip oldukları, bu alleli taşıyan sigara bağımlısı kişilerin daha geç yaşta sigaraya başladıkları ve daha uzun süre sigarayı bırakabildikleri gözlenmiştir.[27]

Çalışmalarda sigara dumanına maruz kalmanın beyinde Monoamin oksidaz (MAO-A ve MAO-B) seviyelerini azalttığı rapor edilmiştir. MAO-B geni polimorfizmi ile sigara bağımlılığı arasındaki ilişki olduğu ve ağır düzeyde sigara içen kişilerde MAO-A gen polimorfizminin rol oynadığı gösterilmiştir.[28]

Katekol-O-metiltransferaz (COMT) dopamin, adrenalin ve noradrenalin sinaptik aralıkta inaktive ederek metabolizasyonlarında önemli bir rol oynar. COMT geniyle ilgili en çok araştırılan val108met polimorfizmidir, val alleli yüksek enzim aktivitesine neden olurken, met alleli düşük aktiviteyle ilişkilidir.[29] Çalışmalarda azalmış COMT aktivitesinin dopamin aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Farmakogenetik çalışmalarda, hem tedavi sırasında hem tedavi kesildikten sonra bir veya daha fazla val alleli taşıyan kişilerin nikotin yerine koyma tedavisinden daha az fayda gördüğü bildirilmiştir.[30]. Berrettini ve arkadaşları ise COMT geninin G alleleline sahip olan kişilerin Bupropion tedavisine daha kötü yanıt verdiğini bildirmişlerdir.[31]

Tirozinin dihidroksifenilalanine (DOPA) dönüşümünü sağlayan tirozin hidroksilazın, dopamin sentezinde önemli bir enzim olması nedeniyle TH geninin sigara bağımlılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tirozin hidroksilaz geni ile nikotin bağımlılığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara karşın, olumsuz sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur.[32,33]

Serotonerjik Sistem ile İlgili Genler

Kromozom 17 üzerindeki serotonin taşıyıcısı (SLC6A4) geninin serotoninin taşınmasındaki rolü nedeniyle psikiyatrik bozuklukların etiyolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. 5-HTT gen polimorfizmlerinin, serotoninle ilgili davranışların düzenlenmesinde özellikle, anksiyete, depresyon, şizofreni, otizm, bipolar bozukluk ve mevsimsel affektif bozukluğunu içeren bazı psikiyatrik bozukluklarda etkili olabileceği bildirilmektedir.[34-36].

Çeşitli çalışmalarda sigara alışkanlığının genetik polimorfizmlerle belirlenen azalmış serotonin nörotransmisyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.[37-38] 5HTTLPR varyantının sigara içme davranışının fenotipleri ile ilişkileri gözlenmiştir.[39] Buna bağlı olarak, 5-HTTLPR sigara bağımlılığına yatkınlaştıran makul bir aday gen olabilir, çünkü psikiyatrik hastalıklardaki rolü bu hastalıklara eşlik eden sigara içme davranışı ile ilgilidir.[40]

Beyinde serotonin salınımının nikotine bağlı olarak artabileceği, serotonerjik sistemdeki varyasyonların sigara içiminin bazı yönlerini (örneğin nikotin geri çekilmesi sırasındaki duyudurum değişiklikleri gibi) etkileyebileceği öne sürülmektedir.[41]

Hayvan çalışmalarında; nikotin verilen farelerin beyin kortikal bölgelerinde serotonin salınımının arttığına ait veriler bulunmuştur ve nikotin geri çekilmesinin serotonin geri çekilmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[42] Yine serotonin nörotransmitter oranındaki azalmanın dürtüsel davranış paterni ile ilişkili olduğu, dolayısı ile sigara içimini etkilediği bildirilmiştir.[43] Ayrıca serotonin seviyelerini arttıran uygulamalar insanlarda ve hayvanlarda gıda, alkol, nikotin alımını azaltmaktadır.[44] Ayrıca serotonin taşıyıcı geni ve sigara alışkanlığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu genin promoter bölgesindeki polimorfizmin, 5HTTLPR, mRNA ve protein düzeylerini ayarladığı ve allelik varyantların nikotin bağımlılığını etkileyebileceği gösterilmiştir.[38] Transkripsiyon düzenlenirken, kısa ya da uzun allellerin varlığının etkileri olmaktadır. Gen regülasyonunun birçok aşamasında introndaki, promoterdaki, bazı bölgelerin

içindeki sekansların, transkripsiyon açısından muhtemel bir kontrol edici etkisi bulunmaktadır. Bu sekanslardaki bazı genetik farklılıklar artmış ya da azalmış transkripsiyona sebep olabilmektedir.[45]

5HTTLPR allellerinin de değişik transkripsiyonel aktivitelerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Farklı alellere sahip kişiler nikotin bağımlılığı açısından artmış ya da azalmış riske sahip olabilirler.[46] Aktif sigara içenlerle bırakanlar kıyaslanmış ve 5HTT geninin sigara içimiyle ilişkisine ait ipuçları gösterilmiştir.[46] 5HTTLPR geninin sigara bırakma tedavisi ile ilişkisini araştıran çalışmalar, kısa allelin nikotin replasman tedavisi ile önemli bir ilişkisi olduğu, kısa allel taşıyanların sigarayı bırakmada daha başarısız olduğu saptanmıştır.[47] David ve arkadaşları ise çalışmalarında sigara bırakma tedavisinin etkinliğinin, tedavi esnasında çıkan yoksunluk belirtilerinin şiddetinin, kullanılan ilaçların tedavi dozlarının, genotiplerin farklılıklarına göre değişebileceğini öne sürmüşlerdir.[48]

Japon toplumunda yapılan bir çalışmanın bazı sonuçlarına göre, 5-HTTLPR geninin L allelinin uzunluğunun sigara içimi ile ilişkili olduğunu varsayan bir nörokimyasal hipotez öne sürülmüştür. Buna göre; nikotin beyin serotonin salınımını arttırmaktadır, serotoninin geri çekilmesi de zıt etkiyle apati, duygudurum değişikliklerine sebep olmaktadır.[38] Gerra ve arkadaşları ise çalışmalarında serotonin geri alım mekanizmasındaki fonksiyon bozukluklarının 5-HTTLPR geninin S alleli tarafından provoke edildiğini ve bu durum yenilik arayışında ve dürtüsel davranışlarda arttırmaya sebep olduğunu öne sürmüşlerdir.[49] Tüm bu çalışmalara karşın, sigara bağımlılığı ile 5-HTT geni polimorfizmleri arasında ilişki saptamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Literatürdeki artan sayıdaki çalışma 5HTT ve sigara ilişkisini araştırmış ama sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Araştırmacılar bunun ana nedeninin çalışmalarda ki örneklerin heterojenitesinden kaynaklanan kısıtlılıklar olduğunu ifade etmişlerdir.[50-51]

Nikotinik Asetilkolin Reseptör Genleri

Nikotin kan-beyin bariyerini kolayca geçerek, ventral tegmental alanda nikotinik asetilkolin reseptörlerini uyarır. Nikotinik reseptörler, nikotinin öforik ve güç verici etkisinden sorumlu mezolimbik dopamin sistemini aktive ederler. Tütün ürünü kullanımıyla alınan nikotin, beyinde ventral tegmental alan nöron reseptörlerinde upregulasyona yani sayı ve fonksiyon kapasitesinde artışa yol açmaktadır.[52] Ventral tegmental alanda bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerinin 5 alt ünitesi mevcuttur. Bunlardan $\alpha 3, \alpha 5, \beta 4$ alt ünitesi gen kümeleri 15. Kromozomda (CHRNA5-CHRNA3-CHRN4), $\alpha 6$ ve $\beta 3$ alt ünitesi gen kümeleri ise 8. Kromozomda (CHRNA6-CHRN3) bulunur.[53] Yapılan bir çok genom ilişkilendirme çalışması kromozom 15q24-25.1 konumunda yer alan CHRNA5-CHRNA3-CHRN4 nikotinik kolinerjik reseptör alt ünitesi gen kümelerindeki çeşitliliğin nikotin bağımlılığı, sigara içimi ve akciğer kanseri gelişiminde önemli olduğunu göstermiştir.[54] Genom ilişkilendirme çalışmaları CHRNA5-CHRNA3-CHRN4 nikotinik kolinerjik reseptör alt ünitesi gen kümelerindeki çeşitliliğin genlerinin nikotin bağımlılığının şiddeti, nikotin yoksunluk belirtilerinin şiddeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur.[55] Bir diğer genom ilişkilendirme çalışması, nikotin toleransı, yoksunluk belirtilerinin şiddeti, sigara içimini durdurabilme yeteneği ile CHRNA5-CHRNA3-CHRN4 gen kümeleri ile ilişkili bulunmuştur.[56] Bir çalışmada bu CHRNA5 ve CHRN4 SNPs gen kümelerinin 12 haftalık izlemde nikotin yoksunluk şiddetinin belirleyicisi olduğu belirtilmiştir.[57] Bu genlerin

sigara bağımlılığı ve sigarayı bırakma ile ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.[58]

Farmakogenetik çalışmalarda, bu tek nokta polimorfizmlerinin nikotin replasman tedavisi (NRT) veya varenikline yanıt oranlarında belirleyici olduğu bulunmuştur.[59,60] Özellikle CHRNB4 geni ile sigara içiminin fenotipi, nikotin replasman tedavisine yanıt ve varenikline yanıt arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. CHRNB4 geninin bu potansiyel rolü gelecekte terapötik müdahalenin hedefi olarak gösterilmiştir.[61]

Epigenetik Mekanizmalar

Bağımlılık genetiğinde çalışılan alanlardan bir diğeri epigenetik mekanizmalardır. Epigenetik mekanizmalar DNA kodunda herhangi bir değişiklik olmaksızın metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi mekanizmalarla gen aktivitesinin değişmesini içerir.[62] Özellikle deneysel çalışmalarda nikotine akut ve kronik olarak maruz bırakılan deney hayvanlarında epigenetik değişiklikler olduğu, DNA'dan RNA sentezine etki eden fos-1, delta fos B ve Jun gibi transkripsiyon faktörlerinin sentez hızının değiştiği gösterilmiştir.[63] Epigenetik mekanizmaların sigara bağımlılığı patogenezinde etkin olduğu ile ilgili giderek daha fazla kanıt elimize geçmekte bu durum yeni tedavi seçenekleri için bize umut vermektedir

Sonuç

Farklı çevresel faktörlere ek olarak, küçük etkiye sahip birçok genin nikotin bağımlılığına olan genetik yatkınlıktan sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bu yolla, bir bireyde sigara bağımlılığının gelişimi ve ilerlemesi, hangi yatkınlık genlerinin bulunduğu, bunlardan kaçının hastalığa katkı sağladığına ve bu genlerin birbirleriyle ve çevreyle olan etkileşimine bağlı görünmektedir.

Yapılacak yeni çalışmalarda daha büyük bölgelerde yer alan haplotip blokların kullanılarak aday genlerin taranması amaçlanmalıdır. İnsan genom dizileri ve polimorfizmler hakkında artan bilgiler sigara bağımlılığının gelişmesinde bu varyasyonların potansiyel rolünün olduğunu göstermektedir. Beyinde nörotransmitter sistemlerin çalışmasını belirleyen bu genlerin dizi varyasyonlarının belirlenmesini sağlayacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 2005; 35:397–406.
2. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob Res* 1999; 1:51–57.
3. Bierut LJ. Genetic vulnerability and susceptibility to substance dependence. *Neuron* 2011; 69:618–627.
4. Akgün GA, Tufan AE, Yurteri N, Erdoğan A. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun genetik boyutu. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3:15–48.
5. Fisher RA. Cancer and smoking. *Nature* 1958; 182:596.
6. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N et al. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction* 1997; 92:1277–1287
7. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking—a study of male twins. *N Engl J Med* 1992; 327:829–833.
8. Edwards KL, Austin MA, Jarvik GP. Evidence for genetic influences on smoking in adult women twins. *Clin Genet* 1995; 47:236–244.

9. Tyndale RF, Sellers EM. Variable CYP2A6-mediated nicotine metabolism alters smoking behavior and risk. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:548–552.
10. Lovlie R, Daly AK, Molven A, Molven A, Idle JR, Steen VM. Ultrarapid metabolizers of debrisoquine: characterization and PCR-based detection of alleles with duplication of the CYP2D6 gene. *FEBS Lett* 1996; 392:30–34.
11. Cholerton S, Boustead C, Taber H, Arpanahi A, Idle JR. CYP2D6 genotypes in cigarette smokers and non-tobacco users. *Pharmacogenetics* 1996; 6:261–263
12. Saarikoski ST, Sata F, Husgafvel-Pursiainen K, Rautalahti M, Haukka J, Impivaara O et al. CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype as a potential modifier of smoking behaviour. *Pharmacogenetics* 2000; 10:5–10.
13. Toker Uğurlu T, Balcı Şengül C, Şengül C. Bağımlılık psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2012; 4:37-50.
14. Şengül C, Herken H. Dopaminerjik sistem ve bağımlılık. *Bağımlılık Dergisi*, 2009; 10:155-161.
15. Gelernter J, Liu X, Hesselbrock V, Page GP, Goddard A, Zhang H. Results of a genomewide linkage scan: support for chromosomes 9 and 11 loci increasing risk for cigarette smoking. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128B:94–101.
16. Ohmoto M, Sakaishi K, Hama A, Morita A, Nomura M, Mitsumoto Y. Association between dopamine receptor 2 Taq1A polymorphisms and smoking behavior with an influence of ethnicity: a systematic review and meta-analysis update. *Nicotine Tob Res* 2013; 15:633-642.
17. Munafo MR, Timpson NJ, David SP, Ebrahim S, Lawlor DA. Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: a meta-analysis and new data. *Nicotine Tob Res* 2009; 11:64–76.
18. Wu X, Hudmon KS, Detry MA, Chamberlain RM, Spitz MR. D2 dopamine receptor gene polymorphisms among African-Americans and Mexican-Americans: a lung cancer case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1021–1026.
19. Stapleton JA, Sutherland G, O'Gara C, Spirling LI, Ball D. Association between DRD2/ANKK1 Taq1A genotypes, depression and smoking cessation with nicotine replacement therapy. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21:447–453.
20. Singleton AB, Thomson JH, Morris CM, Court JA, Lloyd S, Cholerton S. Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2*A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population. *Pharmacogenetics* 1998; 8:125–128.
21. Vandenbergh DJ, O'Connor RJ, Grant MD, Jefferson AL. Dopamine receptor genes (DRD2, DRD3 and DRD4) and gene–gene interactions associated with smoking-related behaviors. *Addict Biol* 2007; 12:106–116.
22. Lerman C, Jepson C, Wileto EP, Epstein LH. Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: results of two randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:231–242.
23. Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. The dopamine D(4) receptor: one decade of research. *Eur J Pharmacol* 2000; 405:303-327.
24. Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African- Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:453–458.
25. Babic M, Nedic G, Muck-Seler D, Borovecki F, Pivac N. Lack of association between dopamine receptor D4 variable numbers of tandem repeats gene polymorphism and smoking/ *Neurosci Lett* 2012; 520:67–50.
26. Sullivan PF, Neale MC, Silverman MA, Harris-Kerr C, Myakishev MV, Wormley B et al. An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet* 2001; 105:259-265.
27. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B et al. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. *Health Psychol* 1999; 18:14–20.
28. McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Halder NA, Mant D et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000; 10:483–491.
29. Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G et al. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 67:468-472.
30. Johnstone EC, Elliot KM, David SP, Murphy MF, Walton RT, Munafo MR. Association of COMT Val108/158Met genotype with smoking cessation in a nicotine replacement therapy randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1065–1069.
31. Berrettini WH, Wileto EP, Epstein L, Restine S, Hawk L. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants predict response to bupropion therapy for tobacco dependence. *Biol Psychiatry* 2007; 61:111-118.

32. Olsson C, Anney R, Forrest S, Patton G, Coffey C, Cameron T et al. Association between dependent smoking and a polymorphism in the tyrosine hydroxylase gene in a prospective population-based study of adolescent health. *Behav Genet* 2004; 34:85-91.
33. Lerman C, Shields PG, Main D, Audrain J, Roth J, Boyd NR et al. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics* 1997; 7:521-524.
34. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3:270-273.
35. Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:385-388.
36. Collier DA, Stöber G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1:453-460.
37. Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR et al. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:253-255.
38. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:831-833.
39. Chu SL, Xiao D, Wang C, Jing H. Association between 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region and smoking behavior in Chinese males. *Chin Med J* 2009; 122:1365-1368.
40. Daw J, Shanahan M, Harris KM, Smolen A, Haberstick B, Boardman JD. Genetic sensitivity to peer behaviors: 5HTTLPR, smoking, and alcohol consumption. *J Health Soc Behav* 2013; 54:92-108.
41. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African and European American and Japanese populations and in alcohol dependent subjects. *Hum Genet* 1997; 101:243-246.
42. Ribeiro EB, Bettiker RL, Bogdanov M, Wurtman RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993; 621:311-318.
43. Hitsman B, Spring B, Pingitore R, Munafò MR, Hedeker D. Effect of tryptophan depletion on the attentional salience of smoking cues. *Psychopharmacology* 2007; 192:317-324.
44. Johnson B. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:34-56.
45. Heils A, Mossner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism: basic research and clinical implications. *J Neural Transm* 1997; 104:1005-1014.
46. Carlson JM, Gilbert DG, Riise H, Rabinovich NE, Sugai C, Froeliger B. Serotonin transporter genotype and depressive symptoms moderate effects of nicotine on spatial working memory. *Exp Clin Psychopharmacol* 2009; 17:173-180.
47. Gilbert DG, Zuo Y, Rabinovich NE, Riise H, Needham R, Huggenvik JI. Neurotransmission-related genetic polymorphisms, negative affectivity traits, and gender predict tobacco abstinence symptoms across 44 days with and without nicotine patch. *J Abnorm Psychol* 2009; 118:322-334.
48. David SP, Johnstone EC, Murphy MF, Aveyard P, Guo B, Lerman C et al. Genetic variation in the serotonin pathway and smoking cessation. *Drug Alcohol Depend* 2008; 98:77-85.
49. Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M et al. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135:73-78.
50. Kremer I, Bachner-Melman R, Reshef A, Broude L, Nemanov L, Gritsenko I et al. Association of serotonin transporter gene with smoking behaviour. *Am J Psychiatry* 2005; 162:924-930.
51. Sieminska A, Buczkowski K, Jassem E, Tkacz E. Lack of association between serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and smoking among Polish population: a case-control study. *BMC Med Genet* 2008; 9:76.
52. Biala G, Weglinska B. Calcium channel antagonists attenuate cross-sensitization to the locomotor effects of nicotine and ethanol in mice. *Pol J Pharmacol* 2004; 56:391-397.
53. Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet* 2010; 42:441-447.
54. Bierut LJ, Madden PAF, Breslau N, Johnson EO, Hatsukami D et al. Novel genes identified in a high-density genome wide association study for nicotine dependence. *Hum Mol Genet* 2007; 16:24-35.
55. Thorgeirsson TE, Stefansson K. Genetics of smoking behavior and its consequences: the role of nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry* 2008; 64:919-921.
56. Baker TB, Weiss RB, Bolt D, von Niederhausen A, Fiore MC, Dunn DM et al. Human neuronal acetylcholine receptor A5-A3-B4 haplotypes are associated with multiple nicotine dependence phenotypes. *Nicotine Tob Res* 2009; 11:785-796.

57. Ray R, Mitra N, Baldwin D, Guo M, Patterson F, Heitjan DF et al. Convergent evidence that choline acetyltransferase gene variation is associated with prospective smoking cessation and nicotine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:1374–1382
58. Sarginson JE, Killen JD, Lazzeroni LC, Fortmann SP, Ryan HS, Schatzberg AF et al. Markers in the 15q24 nicotinic receptor subunit gene cluster (CHRNA5-A3-B4) predict severity of nicotine addiction and response to smoking cessation therapy. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 275–284.
59. Munafo MR, Johnstone EC, Walther D, Uhl GR, Murphy MF, Aveyard P. CHRNA3 rs1051730 genotype and short-term smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2011; 13:982–988.
60. King DP, Paciga S, Pickering E, Benowitz NL, Bierut LJ, Conti DV et al. Smoking cessation pharmacogenetics: Analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:641–650.
61. Hutchison KE, Allen DL, Filbey FM, Jepson C, Lerman C, Benowitz NL et al. CHRNA4 and tobacco dependence: From gene regulation to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1078–1086.
62. Şengül C, Herken H. Genetikten epigenetiğe alkol bağımlılığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10:239-245.
63. Taki FA, Pan X, Zhang B. Chronic nicotine exposure systemically alters microRNA expression profiles during post-embryonic stages in *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Physiol* 2014; 229:79-89.

Kamuran Karakülah, Uzm.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli; **Cem Şengül**, Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli; **Ceyhan Balcı Şengül**, Yrd.Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli.

Yazışma Adresi/Correspondence: Cem Şengül, Pamukkale Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD, Denizli, Turkey.
E-mail: acensen@gmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol6/no3/

Çevrimiçi yayım / Published online 16 Ocak/January 16, 2014; doi: 10.5455/cap.20140116011913
