مقاله پژوهشی

بررسی همراهی چندشکلی rs27072 ژن *DAT1* و استعداد ابتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در بین کودکان منطقه شمال غرب ایران: یک مطالعه مورد-شاهدی

عادل عبدی[1]، لیلا مهدی‌زاده فانید[2]، نرگس زینال‌زاده[3]*، سیدغلامرضا نورآذر[4]

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۰۳/۰۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۸/۰۶/۰۷

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی یکی از اختلالات روانی شایع دوران کودکی است که ۳-۷درصد از کودکان را در سراسر جهان درگیر می‌کند. هر دو عامل ژنتیکی و محیطی در بروز این اختلال سهیم می‌باشند. ازجمله ژن‌های دخیل در بروز اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی، ژن‌های مسیر دوپامینرژیک هستند. دوپامین مهم‌ترین انتقال‌دهنده عصبی است که نقش مهمی در تعدیل شناخت، خلق‌وخو و عملکرد حرکتی مغز دارد. یکی از ژن‌های مسیر دوپامینرژیک، ژن انتقال‌دهنده دوپامین *DAT1* یا *SLC6A3* است. *DAT1* دارای چندشکلی‌های مختلفی است که از آن جمله می‌توان به چندشکلی rs27072 در ناحیه 3'UTR ژن اشاره کرد. هدف مطالعه حاضر، بررسی همراهی چندشکلی 3'UTR-rs27072 ژن *DAT1* و استعداد ابتلا به اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی در میان کودکان منطقه شمال غرب ایران می‌باشد.

مواد و روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۹۶ کودک مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی و ۱۴۰ کودک شاهد در دامنه سنی ۶ تا ۱۲ ساله صورت پذیرفت. استخراج DNA از نمونه‌های خونی کودکان انجام شد و سپس ژنوتیپ کودکان مبتلا و شاهد نسبت به چندشکلی 3'UTR-rs27072 با استفاده از روش PCR-RFLP بررسی گردید. تحلیل آماری داده‌ها نیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های GG، TT و GT چندشکلی rs27072 ژن *DAT1* در گروه بیمار به ترتیب ۱۱۲(۵۷/۷۳ درصد)، ۸ (۴/۱۲ درصد) و ۷۴ (۳۸/۱۴ درصد) و در گروه شاهد به ترتیب ۷۴ (۵۲/۸۶ درصد)، ۷ (۵ درصد) و ۵۹ (۴۲/۱۴ درصد) بود و بر طبق نتایج، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد و بیمار مشاهده نشد ($p>0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر بیانگر این است که بین چندشکلی rs27072 ژن *DAT1* و اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در کودکان شمال غرب ایران همراهی معنی‌داری وجود ندارد.

کلیدواژه‌ها: اختلال نقص توجه/ بیش فعالی، rs27072، ژن *DAT1*، همراهی ژنتیکی، ایران

مجله پزشکی ارومیه، دوره سی‌ام، شماره هفتم، ص ۵۸۹-۵۸۲، مهر ۱۳۹۸

آدرس مکاتبه: تبریز، بلوار ۲۹ بهمن، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه علوم جانوری، تلفن: ۳۳۳۹ ۲۷۴۴ ۰۴۱

Email: nzeinalzadeh@gmail.com

مقدمه

اختلال نقص توجه/ بیش فعالی[1] یک ناهنجاری روانی با توارث پذیری بالا است و رایج‌ترین ناهنجاری روانی در میان کودکان را شامل می‌شود (۱). اختلال نقص توجه/ بیش فعالی، ۷-۳ درصد کودکان را در سرتاسر دنیا تحت تأثیر قرار می‌دهد و میزان بروز آن در پسران ۴ برابر بیشتر از دختران می‌باشد (۲). بر اساس ملاک‌های متن بازنگری شده پنجمین راهنمای تشخیصی و آماری ناهنجاری‌های روانی[2]، اختلال نقص توجه/ بیش فعالی با برخی از

[1] کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[2] استادیار علوم اعصاب، بخش علوم اعصاب شناختی، گروه روانشناسی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[3] استادیار ژنتیک مولکولی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[4] استادیار روانپزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشکده علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[1] Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)

[2] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-V-TR)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]

علائم ازجمله سطح نامناسب و شدید از بیش‌فعالی، عدم توجه و تکانشگری تشخیص داده می‌شود. بیماران ممکن است به‌طور عمده عدم تمرکز، علائم بیش فعالی یا ترکیبی از هر دو نشانه را نشان دهند (۳). در مطالعه‌ای که در جمعیت ایرانی انجام شده است شیوع نوع ترکیبی اختلال نقص توجه/ بیش فعالی بین ۵ تا ۲۰ درصد در شهرهای مختلف متغیر است. شیوع عدم تمرکز در پسران دارای اختلال نقص توجه/ بیش فعالی ۲/۲۵ درصد، در دختران ۲/۴ درصد و میزان بروز حالت بیش فعالی در پسران ۴ درصد و در دختران ۳ درصد می‌باشد (۴). علائم اختلال نقص توجه/ بیش فعالی مزمن بوده و میزان پایداری آن تا سن نوجوانی ۲۰ درصد تخمین زده شده است درحالی‌که پایداری آن در بزرگ سالان ۲/۵ تا ۴/۹ درصد می‌باشد (۵). اختلال نقص توجه/ بیش فعالی یک بیماری چندعاملی است ازاین‌رو علاوه بر تمامی عوامل خطرساز محیطی ازجمله کمبود وزن در هنگام تولد، عوارض زایمان، قرار گرفتن در معرض سموم تا افزودنی‌های غذایی (۶)، ژنتیک نقش حیاتی در بروز این اختلال دارد و مطالعه دوقلوها میزان توارث پذیری آن را حدود ۸۰درصد تخمین زده است (۷). ازجمله ژن‌های کاندید موردبررسی در ارتباط با اختلال نقص توجه/ بیش فعالی می‌توان به ژن‌های *DBH*, *SNAP25*, *GRIN2B*, *DRD4* و *DAT1* اشاره کرد (۸-۱۲). دوپامین یک انتقال‌دهنده مهم مغزی است که نقش مهمی در سیستم پاداش مغز و تنظیم رفتار دارد (۱۳). مطالعات فارماکوژنتیک، تصویربرداری‌های مختلف از سیستم عصبی و مطالعات مدل‌های حیوانی نشان داده است که عدم تعادل در سیستم دوپامینرژیک در بروز این اختلال نقش دارد (۱۴). به همین دلیل بسیاری از مطالعات ژنتیک مولکولی بر روی ژن‌های سیستم دوپامینرژیک متمرکز شده‌اند که در این میان ژن انتقال‌دهنده دوپامین *DAT1* (یا *SLC6A3*) و چند شکلی‌های آن موردتوجه ویژه قرار گرفته است (۱۵، ۱۶). پروتئین DAT1 نقش مهمی در تنظیم سطح دوپامین دارد. این ناقل در باز جذب دوپامین آزادشده از سیناپس مؤثر بوده و تنظیم‌کننده اصلی غلظت دوپامین سیناپسی و مدت‌زمان فعالیت دوپامین می‌باشد. ژن کد کننده ناقل دوپامین (*DAT1*) را بر اساس عملکرد آن، به‌عنوان اولین ژن کاندید در استعداد ابتلا یا بروز اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در نظر گرفته‌اند (۱۷).

علی‌رغم وجود برخی مطالعات که همراهی اختلال نقص توجه/ بیش فعالی و *DAT1* را گزارش کرده‌اند مکانیسم مولکولی هرکدام از چندشکلی‌های این ژن که در نشانه‌های اختلال نقص توجه/ بیش فعالی مشارکت دارند، به‌طور کامل شناخته نشده است. اخیراً مطالعات تصویربرداری عصبی نشان داده است که برخی افراد مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی دارای سطح بالایی از انتقال‌دهنده دوپامین *DAT1* در استراتیوم[3] مغزشان هستند (۱۸). این نتایج شواهدی ارائه می‌دهد که بیان بالای پروتئین حامل دوپامین در مناطق حیاتی مغز منجر به کاهش سطح دوپامین خارج سلولی شده و می‌تواند بیان‌کننده سازوکار استعداد ژنتیکی به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی باشد. هرچند که بیان بالای حامل دوپامین در افراد مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در تمامی مطالعات تکرار نشده است (۱۹).

ژن *DAT1* با ۱۵ عدد اگزون بر روی جایگاه کروموزومی 5p15.3 قرار دارد (۱۶) و پروتئین کد شده توسط آن یک عضو از خانواده انتقال‌دهنده‌های عصبی وابسته به سدیم و کلرید است که حاوی ۱۲ دومین گذرنده از غشا می‌باشد (۲۰). چندشکلی‌های مختلفی در ژن *DAT1* موردبررسی قرار گرفته است که از شایع‌ترین آن‌ها می‌توان به چندشکلی‌های rs6347 و rs11564774 بر روی اگزون ۹ و ۱۵، دو چندشکلی بر روی اینترون ۹ و ۱۴ (rs8179029 و rs40184) و چهار مورد در ناحیه ترجمه نشده '۳[4] ژن شامل rs1042098, rs27072, rs3863145, 3'-UTR-VNTR اشاره کرد (۲۱، ۲۲).

چند شکلی تک نوکلئوتیدی rs27072 یکی از چند شکلی‌های مهم ژن *DAT1* محسوب می‌شود که در منطقه ترجمه نشده '۳ ژن قرار دارد و در جمعیت‌های مختلفی پیوستگی آن با بیماری نقص توجه/ بیش فعالی موردمطالعه قرار گرفته و نتایج ضدونقیضی در ارتباط با آن به‌دست آمده است (۲۳) اما تاکنون گزارشی از ایران و منطقه شمال غرب ایران در رابطه با این پیوستگی ارائه نشده است. با توجه به این مطالب هدف از مطالعه حاضر بررسی چندشکلی rs27072 ژن *DAT1* در کودکان مبتلا به نقص توجه/ بیش فعالی و مقایسه آن با کودکان کنترل در منطقه شمال غرب ایران بود.

مواد و روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی شامل ۱۹۶ کودک مبتلا و ۱۴۰ کودک شاهد ۶ تا ۱۲ ساله از جمعیت شمال غرب ایران بودند. معیار ورود گروه بیمار، ابتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی نوع ترکیبی بود که توسط فرد متخصص تشخیص داده شده و با استفاده از تست Conners Scale تأیید شدند. معیار ورود گروه شاهد نیز عدم ابتلا به بیماری‌های عصبی و روانی و نیز اختلالات یادگیری بود. همچنین این کودکان طبق مصاحبه حضوری با

[3] Striatum

[4] 3'-UTR

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]

والدین، هیچ دارویی را در آن زمان مصرف نمی‌کردند. قبل از نمونه‌گیری رضایت آگاهانه و کتبی از تمامی والدین شرکت کننده در این پژوهش به دست آمد. مطالعه حاضر قبلاً با کد ۱۳۸۴،۷۷۲ به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده بود.

برای بررسی ژنوتیپ چندشکلی rs27072 ژن *DAT1*، نمونه‌های خونی تهیه و در لوله‌های خون گیری حاوی EDTA نگهداری شدند. سپس DNA ژنومی با استفاده از روش نمک استخراج گردید (۲۴). برای تعیین ژنوتیپها از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز-چند شکلی طولی قطعات برشی[5]، استفاده شد. توالی آغازگرهای پیشرو و معکوس مورد استفاده در این مطالعه به ترتیب 5'- CCGTGTCTTGTGTTGCTGTA -3' و 5'- GGGGATTCTCAGCAGGTG-3' بودند که با استفاده از نرم‌افزار اولیگوآنالایزر[6] نسخه ۷ طراحی شده و با مراجعه به ابزار بلاست[7] اختصاصیت آن‌ها تأیید شده بود. برای واکنش PCR درمجموع ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومی، ۱۰ پیکومول از هر کدام از آغازگرهای پیشرو و معکوس با ۱۰ میکرو لیتر مستر میکس PCR (Ampliqon، دانمارک) مخلوط شده و حجم آن با آب دوبار تقطیر به ۲۰ میکرولیتر رسانده شد. مراحل PCR نیز شامل ۵ دقیقه حرارت اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد و سپس ۳۵ چرخه شامل ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای واسرشت سازی، ۵۸ درجه سانتی‌گراد برای اتصال و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای بسط، هر کدام به مدت ۳۵ ثانیه و ۷۲ درجه‌سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه برای بسط نهایی بود که با دستگاه ترموسایکلر (Bio-Rad، آمریکا) انجام شد. بعد از انجام واکنش PCR برای تعیین ژنوتیپ از آنزیم *Msp*I (Thermo Scientific، آمریکا) استفاده شد و نمونه‌ها تحت تأثیر این آنزیم در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه تحت تیمار قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها در ژل آگارز ۲ درصد بارگذاری و با استفاده از نشانگر وزن مولکولی (SMOBiO، تایوان) تعیین ژنوتیپ شدند. در ادامه، بررسی‌های آماری با استفاده از ویرایش ۲۵ نرم‌افزار SPSS صورت گرفت و معنی‌دار بودن داده‌ها با استفاده از آزمون مربع کای محاسبه شد. مقدار $p\leq0.05$ به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. همچنین تعادل هاردی واینبرگ با استفاده از آزمون مربع کای مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش شامل ۱۹۴ کودک مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی و ۱۴۰ کودک کنترل بودند. گروه بیمار شامل ۱۵۲ پسر و ۴۲ دختر و گروه کنترل شامل ۷۸ پسر و ۶۲ دختر بودند (جدول ۱). بررسی آماری بر اساس جنسیت حاکی از معنی‌دار بودن اختلاف تعداد پسران و دختران در دو گروه کنترل و مبتلا بود ($p<۰/۰۰۰۰۱$). بر این اساس فراوانی پسران در گروه بیمار ۷۸/۳۵ درصد در مقابل ۵۵/۷۱ درصد در گروه کنترل بود. فراوانی دختران نیز در گروه بیمار ۲۱/۶۵ درصد در مقابل ۴۴/۲۹ درصد در گروه کنترل بود.

محصول واکنش PCR ۲۱۵ جفت باز بود که آنزیم *Msp*I در حضور آلل G قطعه مذکور را برش داده و به قطعات ۸۰ و ۱۳۵ جفت بازی تبدیل می‌کرد ولی در حضور آلل T برش صورت نگرفته و قطعه ۲۱۵ جفت باز باقی می‌ماند (شکل ۱)

فراوانی ژنوتیپ‌های GG، GT وTT در گروه بیمار به ترتیب ۵۷/۷۳، ۳۸/۱۴، ۴/۱۲ درصد و در گروه کنترل به ترتیب ۵۲/۸۶، ۴۲/۱۴، ۵/۰ در صد بود (جدول ۲) اما بررسی آماری نشان داد که این اختلاف در فراوانی ژنوتیپی میان گروه های بیمار و کنترل معنی‌دار نمی‌باشد ($p=۰/۶۶$). فراوانی آللی در گروه بیمار و کنترل نیز مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی آلل‌های G و T در گروه بیمار به ترتیب ۷۶/۸۰، ۲۳/۲۰ درصد و در گروه کنترل ۷۳/۹۳، ۲۶/۰۷ در صد بود (جدول ۳). در توزیع آللی میان گروه‌های بیمار و کنترل نیز تفاوت‌ها معنی‌دار نبودند ($p=۰/۳۹$). تعادل هاردی واینبرگ نیز مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به دست آمده نمایانگر برقرار بودن تعادل مذکور در جمعیت مورد مطالعه می‌باشد (جدول ۳).

جدول (۱): فراوانی دختران و پسران در گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی و گروه کنترل

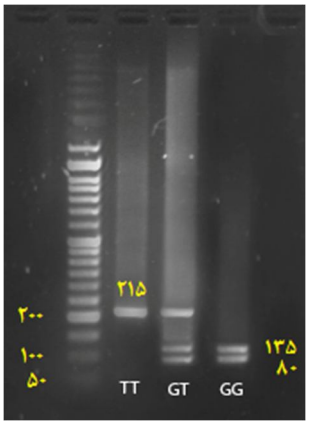
جنسیت	ADHD	کنترل	مربع کای	مقدار پی ولیو
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
مؤنث	۴۲ (۲۱/۶۵)	۶۲ (۴۴/۲۹)	۱۹/۴۳	<۰/۰۰۰۰۱
مذکر	۱۵۲(۷۸/۳۵)	۷۸ (۵۵/۷۱)		
جمع	۱۹۴	۱۴۰		

[5] Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)

[6] Oligo Analyzer v.7

[7] BLAST

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]



شکل (۱): بررسی تنوعات ژنوتیپی و آللی چندشکلی rs27072 ژن *DAT1*. محصولات PCR بعد از هضم توسط آنزیم محدودگر *Msp*I الکتروفورز شدند. ستون۱. نشانگر وزن مولکولی ۵۰ جفت بازی، ستون۲. هموزیگوت برش نخورده (TT)، ستون۳. هتروزیگوت (GT)، ستون۴. هموزیگوت برش خورده (GG)

جدول (۲): توزیع ژنوتیپی چندشکلی rs27072 ژن *DAT1* در بین گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی و گروه کنترل

گروه	جمع	ژنوتیپ GG تعداد (درصد)	ژنوتیپ GT تعداد (درصد)	ژنوتیپ TT تعداد (درصد)	پی ولیو آزمون دقیق فیشر
بیمار	۱۹۴	۱۱۲ (۵۷/۷۳)	۷۴ (۳۸/۱۴)	۸ (۴/۱۲)	۰/۶۶
کنترل	۱۴۰	۷۴ (۵۲/۸۶)	۵۹ (۴۲/۱۴)	۷ (۵/۰)	
مذکر بیمار	۱۵۲	۸۹ (۵۸/۵۵)	۵۸ (۳۸/۱۶)	۵ (۳/۲۹)	۰/۶۱
کنترل	۷۸	۴۱ (۵۲/۵۶)	۳۵ (۴۴/۸۷)	۲ (۲/۵۶)	
مؤنث بیمار	۴۲	۲۳ (۵۴/۷۶)	۱۶ (۳۸/۱۰)	۳ (۷/۱۴)	۰/۹۸
کنترل	۶۲	۳۳ (۵۳/۲۳)	۲۴ (۳۸/۷۱)	۵ (۸/۰۶)	

جدول (۳): توزیع آللی چندشکلی rs27072 ژن *DAT1* در بین گروه مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی و گروه کنترل

گروه	جمع	آلل G تعداد (درصد)	آلل T تعداد (درصد)	پی ولیو مربع کای	تعادل هاردی-واینبرگ×
بیمار	۳۸۸	۲۹۸ (۷۶/۸۰)	۹۰ (۲۳/۲۰)	۰/۳۹	۰/۳۲۶
کنترل	۲۸۰	۲۰۷ (۷۳/۹۳)	۷۳ (۲۶/۰۷)		۰/۲۷۰
مذکر بیمار	۳۰۴	۲۳۶ (۷۷/۶۳)	۶۸ (۲۲/۳۷)	۰/۵۳	۰/۲۲۳
کنترل	۱۵۶	۱۱۷ (۷۵/۰۰)	۳۹ (۲۵/۰۰)		۰/۰۸۳
مؤنث بیمار	۸۴	۶۲ (۷۳/۸۱)	۲۲ (۲۶/۱۹)	۰/۸۴	۰/۹۲۴
کنترل	۱۲۴	۹۰ (۷۲/۵۸)	۳۴ (۲۷/۴۲)		۰/۸۲۹

× پی ولیو آزمون کای مربع

بحث

دلیل توجه ویژه به ژن ناقل دوپامین در اختلال نقص توجه/ بیش‌فعالی از این واقعیت منشاء می‌گیرد که داروهای محرک سیستم اعصاب مرکزی مانند متیل فنیدیت، علائم اختلال نقص توجه/ بیش فعالی را در اکثر کودکان مبتلا تعدیل می‌کنند. نشان داده شده است که متیل فنیدیت این کار را با مهار عملکرد ناقل دوپامین انجام می‌دهد (۲۵). ژن کد کننده ناقل دوپامین، *DAT1*، دارای چندشکلی های متعددی بوده و مطالعات فراوانی برای

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]

مشـخص کردن تأثیر هر کدام از آنها روی سـطح بیان و یا فعالیت پروتئین کد شـده توسـط این ژن صـورت گرفته اسـت (۲۱، ۲۲). اولین و مورد توجه ترین چندشکلی مربوط به ژن *DAT1*، VNTR موجود در منطقه 3'-UTR ژن می‌باشـد که طبق مطالعات متعدد، یک چندشـــکلی عملکردی اســـت (۲۶). ازآنجاکه چندشـــکلی rs27072 در ۴۲۲ جفت باز بالادســـت VNTR مذکور قرار دارد بنابر این هدف مطالعه حاضـــر قرار گرفت تا ارتباط آن با اختلال نقص توجه/ بیش فعالی مشخص گردد ولی نتایج بررسی‌های آماری مربوط به فراوانی ژنوتیپها و آ لل ها نشـــان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین چندشـــکلی rs27072 ژن *DAT1* و اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در جمعیت مورد مطالعه وجود ندارد. با توجه به اینکه شـــیوع بیماری مورد مطالعه در افراد مذکر بیشـــتر از افراد مؤنث می‌باشد (۲) و در مطالعه حاضر نیز اختلاف بسیار معنی‌داری در ابتلا به اختلال نقص توجه/بیش فعالی در بیماران مذکر و مؤنث در مقایسه با گروه شاهد مشاهده‌گردید، بنابر این فراوانی ژنوتیپها و آللها به تفکیک جن سیت در دو گروه بیمار و شاهد مورد برر سی قرار گرفت و طبق نتایج جســـتجوی یک پیوســـتگی معنی‌دار بین جنســـیت بیماران و فراوانی ژنوتیپها بی نتیجه بود و در مطالعه پیوســـتگی بین فراوانی آللی و ابتلا به اختلال نقص توجه و بیش فعالی در بیماران مذکر و مؤنث نیز نتایج آماری معنی‌داری به‌دست نیامد.

در مطالعه جنرو و همکاران (۲۷) در جمعیت کودکان برزیلی با میانگین سنی ۱۰/۵ سال نیز ارتباطی بین چند شکلی *DAT1* rs27072 و اختلال نقص توجه/ بیش فعالی مشـــاهده نشـــد که با نتایج این مطالعه مطابقت دارد. همچنین والدیه و همکاران (۲۳) که به بررســـی اثر تعدیلی "اندازه کوچک در لحظه تولد" روی چندشـــکلی‌های *DAT1* (ازجمله rs27072) و علائم اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در کودکان در ســـنین مختلف (۱، ۵/۳، ۷ و ۱۱ ســـال) در جمعیت نیوزلند پرداختند، موفق به کشـــف ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی مذکور و علائم اختلال نقص توجه/ بیش فعالی نشـــدند. اما گووان و همکاران (۲۸) با مطالعه افراد ۶ تا ۱۶ ســـال از جمعیت هان چین یک ارتباط جزئی بین rs27072 ژن *DAT1* و علائم اختلال نقص توجه/ بیش فعالی یافتند (p=۰/۰۵۱). جوونـگ و همکـاران (۲۹) نیز در تلاش برای یـافتن ارتبـاطی معنی‌دار بین چند شکلی مذکور و علائم و صفات مرتبط با اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در افراد بزرگسال کره‌ای (با میانگین سنی ۲۵ سال) ناموفق بودند.

علی رغم این نتایج منفی، مورین و همکاران (۳۰) با بررســـی چندشـکلی مذکور در دوقلوهای همســـان ۶ و ۷ ســـاله در جمعیت کانادا به ارتباط معنی‌داری دســـت یافتند. این ارتباط در جمعیت کانادا قبلاً توســـط فنگ و همکاران (۲۱) با مطالعه خانواده‌های دارای فرزندان مبتلا به اختلال نقص توجه/ بیش فعالی نشـان داده شده بود.

در نهایت با توجه به اینکه نژاد جمعیت مورد بررســـی و نیز حجم نمونه در مطالعات پیوســـتگی از عوامل مهم تأثیر گذار و محدودیت‌های کار محســـوب می‌شـــوند نتایج مطالعه حاضـــر را نمی‌توان به ســـایر نژادهاو قومیت‌های ایرانی تعمیم داد. از طرفی با وجود بررســـی ۳۳۶ نمونه در مطالعه حاضـــر، جهت تأیید نتایج به‌دست آمده، نیاز به مطالعه وسیعتر با تعداد نمونه بیشتر می‌باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج برر سی حا ضر و مقایسه آن با نتایج مطالعات ذکر شـــده می‌توان نتیجه گرفت که چندشـــکلی rs27072 ژن *DAT1* یک چندشـــکلی بهینه برای بررســـی اختلال نقص توجه/ بیش فعالی در جمعیت مورد مطالعه نمی‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات سرکار خانم مینا آدمپور، خانم مائده علیزاده و خانم دکتر ریحانه روانبخش و همچنین خانواده‌های کودکان مورد مطالعه و نیز کارکنان بیمارستان کودکان تبریز جهت همکاری صمیمانه در انجام پروژه حاضر تشکر و قدردانی کنند. این مقاله برگرفته از پایاننامه آقای عادل عبدی می‌باشد و حامی مالی، دانشگاه تبریز و نیز نویسندگان دوم و سوم هستند.

References:

1. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. Int J Epidemiol 2014;43(2): 434-42.
2. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. J Clin Psychiatry 1998;59: 4-16.
3. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]

4. Shooshtary MH, Chimeh N, Najafi M ,Mohamadi MR, Yousefi-Nouraie R, Rahimi-Mvaghar A. The prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in Iran: A systematic review. Iran J Psychiatry 2010;5(3): 88.
5. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry 2009;194(3): 204-11.
6. Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. Curr Psychiatry Rep 2011;13(5): 333.
7. Faraone SV, Larsson H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 2019;24(4): 562.
8. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4associated with the human novelty seeking personality trait. Mol Psychiatry 2000;5(1): 64.
9. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2005;57(11): 1313-23.
10. Dorval K, Wigg K, Crosbie J, Tannock R, Kennedy J, Ickowicz A, et al. Association of the glutamate receptor subunit gene GRIN2B with attention-deficit/hyperactivity disorder. Genes Brain Behav 2007;6(5): 444-52.
11. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, et al. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. American J Med Gen Part B: Neuropsych Gen 2008;147(8): 1345-54.
12. de Azeredo LA, Rovaris DL, Mota NR, Polina ER, Marques FZ, Contini V, et al. Further evidence for the association between a polymorphism in the promoter region of SLC6A3/DAT1 and ADHD: findings from a sample of adults. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014;264(5): 401-8.
13. Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. Neuropharmacology 2004;47: 227-41.
14. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. BMC Psychiatry 2010;10(1): 67.
15. Giros B, el Mestikawy S, Godinot N, Zheng K, Han H, Yang-Feng T, et al. Cloning, pharmacological characterization, and chromosome assignment of the human dopamine transporter. Mol Pharmacol 1992;42(3): 383-90.
16. Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15. 3 and displays a VNTR. Genomics 1992;14(4): 1104-6.
17. Cook Jr EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. Am J Human Gen 1995;56(4): 993.
18. Cheon K-A, Ryu YH, Kim Y-K, Namkoong K, Kim C-H, Lee J. Dopamine transporter density in the basal ganglia assessed with [123 I] IPT SPET in children with attention deficit hyperactivity disorder. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(2): 306-11.
19. van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Baldwin RM, et al. Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2002;159(2): 309-12.
20. Donovan DM, Vandenbergh DJ, Perry MP, Bird GS, Ingersoll R, Nanthakumar E, et al. Human and

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]

mouse dopamine transporter genes: conservation of 5′-flanking sequence elements and gene structures. Mol Brain Res 1995;30(2): 327-35.

21. Feng Y, Wigg KG, Makkar R, Ickowicz A, Pathare T, Tannock R, et al. Sequence variation in the 3′-untranslated region of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005;139(1): 1-6.
22. Waldie K, Cornforth C ,Webb R, Thompson J, Murphy R, Moreau D, et al. Dopamine transporter (DAT1/SLC6A3) polymorphism and the association between being born small for gestational age and symptoms of ADHD. Behav Brain Res 2017;333: 90-7.
23. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Human Gen 2009;126(1): 51-90.
24. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988;16(3): 1215.
25. Masellis M, Basile VS, Muglia P, Özdemir V, Macciardi FM, Kennedy JL. Psychiatric pharmacogenetics: personalizing psychostimulant therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. Behav Brain Res 2002;130(1-2): 85-90.
26. Mill J, Asherson P ,Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3′ UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. Am J Med Gen 2002;114(8): 975-9.
27. Genro JP, Polanczyk GV ,Zeni C, Oliveira AS, Roman T, Rohde LA, et al. A common haplotype at the dopamine transporter gene 5′ region is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147(8): 1568-75.
28. Guan L, Wang B, Chen Y, Yang L, Li J, Qian Q, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population. Mol Psychiatry 2009;14(5): 546.
29. Jeong SH, Choi K-S, Lee KY, Kim E-J, Kim Y-S, Joo E-J. Association between the dopamine transporter gene (DAT1) and attention deficit hyperactivity disorder-related traits in healthy adults. Psychiatric Gen 2015;25(3)119-26.
30. Ouellet-Morin I, Wigg KG, Feng Y, Dionne G, Robaey P, Brendgen M, et al. Association of the dopamine transporter gene and ADHD symptoms in a Canadian population-based sample of same-age twins. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147(8): 1442-9.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]

Original Article

INVESTIGATING THE ASSOCIATION BETWEEN *DAT1* RS27072 POLYMORPHISM AND SUSCEPTIBILITY TO ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AMONG CHILDREN FROM NORTHWEST OF IRAN: A CASE-CONTROL STUDY

Adel abdi[1], Leila Mehdizadeh Fanid[2], Narges Zeinalzadeh[3], Seyed Gholamreza Nourazar[4]

Received: 24 May, 2019; Accepted: 29 Aug, 2019

Abstract

Background & Aims: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the common mental disorder in childhood which affects 3-7 percent of children all over the world. Both genetic and environmental factors contribute to this disorder. Among the genes involved in the incidence of ADHD, dopaminergic pathway genes can be mentioned. Dopamine is the most important neurotransmitter that plays an important role in modulating the cognition, mood, and motor function of the brain. *DAT1* or *SLC6A3* gene (dopamine transporter gene) is involved in the dopaminergic pathway and harbors several polymorphisms, among them the rs27072 is located in the 3'-UTR region of the gene. The purpose of this study was to investigate the association between DAT1 3'UTR-rs27072 polymorphism and ADHD susceptibility among children from Northwest of Iran.

Materials & Methods: This case-control study involved 196 ADHD children and 140 controls. DNA was extracted from blood samples of children. Then, we investigated the *DAT1* rs27072 polymorphism among patients and control children using PCR-RFLP method and evaluated the results by statistical methods.

Results: Frequencies of genotypes GG, TT, and GT was 112 (57.73%), 8 (4.12%) and 74 (38.14%) inpatient group and 74 (52.86%), 7 (5%) and 59 (42.14%) in control group, respectively. According to the results, there was no significant association between case and control groups ($p>0.05$).

Conclusion: The results of this study indicate that there is no significant association between DAT1 rs27072 polymorphism and ADHD in children from Northwest of Iran.

Keywords: Attention deficit hyperactivity disorder, rs27072, *DAT1* gene, Genetic association, Iran.

Address: Department of Animal Science, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, 29 Bahman Blvd., Tabriz, Iran
Tel: +98413339 2744
Email: nzeinalzadeh@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2019: 30(7): 589 ISSN: 1027-3727

[1] *MSc in Genetics, Department of Animal Science, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[2] *Assistant Professor, Division of Cognitive Neuroscience, Department of Psychology, Faculty of Education and Psychology, University of Tabriz, Tabriz, Iran*
[3] *Assistant Professor, Department of Animal Science, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran (Corresponding Author)*
[4] *Assistant Professor, Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2023-05-29]