Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 25, No.5, Aug 2017
Pages:396-403

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۵، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۶
صفحه: ۴۰۳-۳۹۶

بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ۴۸ جفت بازی از ژن DRD_4 با اختلال نارسایی توجه / بیش‌فعالی در کودکان مبتلا در شمال غرب ایران

محمد علی حسینپور فیضی[۱]، لیلا مهدیزاده فانید[*۲]، غلامرضا نورآذر[۳]، مینا آدمپورزارع[۴]، محمدرضا قلیپور فلاحی[۵]

چکیده

مقدمه: اختلال نارسایی توجه / بیش‌فعالی (ADHD) یک اختلال چندعاملی است که با رفتارهای تکانشی، فقدان توجه و فعالیت بیش‌ازحد همراه است. انتقال‌دهنده عصبی متعددی مانند دوپامین نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی این بیماری دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی‌مورفیسمی رایج در ژن DRD4 و احتمال ابتلا به اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی در کودکان مبتلا در جمعیت آذری در ایران است.

روش بررسی: دریک مطالعه موردی- شاهدی ۵۰ کودک مبتلا به اختلال نارسایی توجه / بیش‌فعالی و ۵۰ شرکت‌کننده سالم مورد آزمایش قرار گرفتند. پس از استخراج DNA ژنومی از نمونه‌های خون محیطی با روش پروتئیناز کا، برای تعیین ژنوتیپ‌های جایگاه پلی‌مورفیسمی از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمراز PCR استفاده شد. داده‌های به دست آمده با استفاده از تست کای اسکوار تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج: بر اساس نتایج به دست آمده افزایش معنی‌داری در فراوانی ژنوتیپ ۴/۸ در بین نمونه‌های بیمار نسبت به کنترل مشاهده شد ($p<۰/۰۵$)؛ اما فراوانی سایر ژنوتیپ‌ها همچنین فراوانی آللی در گروه کنترل نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن DRD4 و ADHD را تایید می‌کنند. مطالعات بیشتر با تعداد نمونه‌های بیشتر و دیگر گروه‌های جمعیتی برای توضیح ارتباط بین پلی‌مورفیسم DRD4 و خطر ابتلا به ADHD مورد نیاز خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: ADHD، ژن DRD4، پلی‌مورفیسم، مارکر مولکولی

۱- استاد رادیوبیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز
۲- استادیار علوم اعصاب، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز
۳- روانپزشک کودک و نوجوان، گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۴- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز
۵- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز
*(نویسنده مسئول)؛تلفن: ۰۹۱۴۷۰۷۶۶۸۴، پست الکترونیکی: lfanid@yahoo.co.uk
تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۲/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

مقدمه

اختلال به اختلال نارسایی توجه / بیش‌فعالی (Attention Deficit-Hyperactivity Disorder-ADHD) یکی از اختلالات شایع در کودکان و نوجوانان است (۱). این اختلال یک نقص در سیستم عصبی مرکزی است که با علائم بی‌توجهی، بیش فعالی و تکانشگری شناخته می‌شود (۲). اگرچه دلایل بروز و ایجاد ADHD به صورت کامل شناخته‌نشده است اما شواهد اخیر نشان می‌دهند که در مسیرهای دوپامینرژیکی مغز که در کنترل تکانش‌گری و توجه درگیر هستند، نقص وجود دارد (۳). تصور می‌شود کاهش تنظیم دوپامین در این اختلال اتفاق می‌افتد (۴،۵). همچنین مطالعات مبتنی بر فناوری MRI نشان داده‌اند که برخی از مناطق پیشانی (فوقانی، پیشین، زیرین) و عقده‌های پایه‌ای (گلوبوس پالیدوس و هسته‌های دمدار) در مبتلایان به ADHD حدود ۱۰ درصد کوچک‌تر است. در مجموع دسته قابل‌توجهی از مطالعات، دوپامین و نوراپی نفرین را به عنوان دو عامل نوروشیمیایی و بخش‌های پیشانی و عقده‌های پایه‌ای را به عنوان عوامل بافتی عصبی اختصاصاً مسئول اختلال ADHD معرفی کرده‌اند (۶،۷). فعالیت‌های فیزیولوژیکی دوپامین به‌وسیله ۵ زیر تیپ از رسپتورهای متصل‌شونده به G- پروتئین‌ها که از D_1 تا D_5 نام‌گذاری می‌شوند، وساطت می‌شود. گیرنده‌های D_4 به طور متداول در شبکه‌های فرونتال- زیر قشری (frontal-subcortical) مغز واقع‌شده است که این قسمت از مغز در ارتباط با توانایی‌های شناختی است (۸).

مطالعات ژنتیک مولکولی به‌وضوح به نقش عوامل ژنتیکی در آسیب‌شناسی اختلال بیش فعالی (ADHD) اشاره دارد و وراثت‌پذیری در حدود ۷۶٪ (۹) برآورد شده است. مطالعات فارماکولوژیک (۱۰) و تصویربرداری بیوشیمیایی (۱۱) حاکی از دخالت سیستم دوپامین در ADHD است.

ژن نامزد مورد مطالعه گسترده برای ADHD ژن گیرنده D4 دوپامین (DRD4)، در کروموزوم شماره ۱۱ و بازوی p15.5 واقع شده است. یک واریانت خاص از ژن DRD_4 که با ADHD ارتباط دارد، تعداد متغیر ۴۸ جفت بازی کاربردی از تکرارهای پشت سر هم (VNTR) چندشکلی در آگزون ۳ است (۱۲) که به عنوان آلل احتمالی برای ADHD شناخته‌شده است و به تولید رسپتورهای D4 با کارایی پایین منجر می‌شود که به تحریکات دوپامین پاسخ کمتری می‌دهند (۱۳). تعداد این تکرارها از ۲ تا ۱۱ عدد متغیر است و انواع رایج آن ۲، ۴ و ۷ تکرار است (۱۴). از لحاظ اتصال به آدنیل سیکلاز رسپتورهای با ۷ تکرار نسبت به ۲ و ۴ تکراری سریع‌تر است (۱۵). پس از مطالعات in vitro ثابت شد که آلل ۷ تکرار از پلی‌مورفیسم تکرار ۴۸ جفت منجر به پاسخ بلانت (blunted response) به دوپامین می‌شود، بنابراین مطالعات بر روی این پلی‌مورفیسمی متمرکز شد (۱۵). اکثر تحقیقات نشان داده‌اند که بین ADHD و ۷ تکرار آللی ارتباط مثبت وجود دارد (۱۸-۱۶) و برخی از مطالعات نیز دریافته‌اند که بین DRD_4 و ADHD ارتباطی وجود ندارد (۲۳-۱۹). با توجه به نتایج متناقض در این زمینه در تحقیق حاضر بر آن شدیم تا ارتباط پلی مورفیسمی ۴۸ جفت بازی از ژن DRD_4 با اختلال بیش فعالی و نقص توجه را در کودکان مبتلا در شمال غرب ایران مطالعه کنیم.

روش بررسی

تمام افراد مبتلا به اختلال نقص توجه / بیش فعالی از شهر تبریز انتخاب شدند. تمام شرکت کنندگان مبتلا به اختلال نقص توجه /بیش فعالی طی یک ارزیابی دقیق روان‌پزشکی، سابقه رشد و نمو و یک بررسی از اطلاعات ارائه شده توسط معلمان و پدر و مادر خود تشخیص داده شدند. رضایت آگاهانه کتبی و شفاهی از حداقل یکی از والدین از همه شرکت کنندگان به دست آمد و پروتکل پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسید (کد اخلاقی tbzmed.rec.1384.772 و هزینه این مطالعه تحقیقاتی توسط دانشگاه تبریز پرداخت شد.

در گروه شاهد، داوطلبان عادی توسط پرسشنامه علائم مرضی کودکان از بین کودکان مدارس شهر تبریز غربال و به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای چندمرحله‌ای انتخاب شدند. گروه کنترل شامل افرادی بود که در خویشاوندان درجه اولشان هیچ

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

اختلال نورونی- عصبی مشاهده نشده بود و میانگین سنشان در توافق با میانگین سن گروه بیمار بود. در پایان، گروه اختلال نقص توجه /بیش فعالی شامل (n =۵۰، میانگین سنی شرکت‌کننده‌های پژوهش=۹/۰۵ و انحراف استاندارد= ۱/۷۲) و گروه کنترل شامل ۵۰ کودک بودند که از لحاظ سنی با گروه بیمار در توافق بودند.

بررسی پلی‌مورفیسم ژن DRD4:

ابتدا از نمونه‌های خونی که از هر دو گروه تهیه شده بود استخراج DNA به روش پروتئیناز کای انجام گرفت. درمرحله بعد با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (جدول ۱) که برای بررسی پلی‌مورفیسمی ناحیه مورد نظر طراحی شده بود واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) انجام گرفت. برای تعیین ژنوتیپ هر فرد از مارکر DNA استفاده شد. به این منظور محصولات PCR هر فرد همراه با مارکر روی ژل آگارز ۲ درصد لود می‌شد و سایز محصول با استفاده از مارکر تعیین می‌شد. در پایان کار جهت تعیین ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسمی مورد نظر با گروه‌های مورد مطالعه آنالیز داده‌ها با استفاده از تست کای اسکوار انجام شد.

جدول ۱: توالی پرایمر و سایز محصولات (واکنش زنجیره‌ای پلیمراز) PCR

پرایمر	توالی مورد نظر (۵′ ⟶ ۳′)	اندازه محصول PCR	
		1 rep*:470 bp	5 rep: 662 bp
پرایمر رفت	GCTGCT GCTCTACTGGGCCA	2 rep: 518 bp	6 rep: 710 bp
پرایمر برگشت	GTGCACCACGAAGAAGGGCG	3 rep:566 bp	7 rep: 758 bp
		4 rep: 614 bp	

*تعداد تکرار توالی مورد مطالعه. مثلاً اگر یک‌بار تکرار باشد سایز محصول PCR ۴۷۰ جفت باز می‌شود.

نتایج

فراوانی ژنوتیپ ۴/۸ در گروه بیمار نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌دار نشان داد (p<۰/۰۵) اما فراوانی سایر ژنوتیپ‌ها بین گروه سالم و بیمار تفاوت معنی‌داری نداشت (p>۰/۰۵).

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپی **تکرار ۴۸ جفت بازی ژن DRD_4** در گروه بیمار و کنترل

ژنوتیپ (تعداد تکرار ۴۸ جفت بازی)	اختلال بیش فعال-نقص توجه (تعداد=۵۰ نفر)	سالم (تعداد=۵۰ نفر)	P value	OR(95%CI)
۴/۴	۲۶(٪۵۲)	۲۷(٪۵۴)	Reference	
۸/۴	۱۶(٪۳۲)	۹(٪۱۸)	۰/۰۲۲	۲/۱۴۴(۱/۰۵۵-۴/۳۸۳)
۴/۲	۵(٪۱۰)	۹(٪۱۸)	۰/۱۰۳	۰/۵۰۶(۰/۲۰۴-۱/۲۴۰)
۲/۲	۱(٪۲)	۱(٪۲)	Reference	
۳/۲	۱(٪۲)	۰	Reference	
۸/۲	۰	۱(٪۲)	Reference	
۴/۳	۰	۱(٪۲)	Reference	
۱۰/۳	۱(٪۲)	۰	Reference	
۶/۴	۰	۱(٪۲)	Reference	
۱۰/۴	۰	۱(٪۲)	Reference	

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

جدول ۳: فراوانی آللی **تکرار ۴۸ جفت بازی ژن DRD_4**در گروه کنترل و بیمار

آلل	گروه بیمار	گروه سالم
۲T	۸	۱۲
۳T	۲	۱
۴T	۷۳	۷۵
۶T	۰	۱
۸T	۱۶	۱۶
۱۰T	۱	۱

همچنین فراوانی تکرار آلل ۲، ۳، ۴، ۶، ۸، ۱۰ بین دو گروه کنترل و بیمار تفاوت معنی‌دار نشان نداد (x^2=۳/۹۳، p=۰/۵).

بحث

بیش فعالی یکی از رایج‌ترین بی‌نظمی‌های عصبی در کودکان است. از آنجایی که گیرنده‌های ژن DRD4 در شبکه زیر قشری- پیشانی مغز قرار دارد احتمال دارد که پلی مورفیسمی در این ژن با اختلال ADHD ارتباط داشته باشد. بنا براین در تحقیق حاضر ارتباط پلی‌مورفیسمی توالی تکراری ۴۸ جفت بازی در اگزون ۳ ژن DRD4 با اختلال نقص توجه بیش‌فعالی (ADHD) در کودکان آذری شمال غرب ایران بررسی شده است.

در مطالعه حاضر فراوانی ژنوتیپ ۴/۸ در گروه بیمار نسبت به سالم افزایش معنی‌دار نشان داد اما فراوانی سایر ژنوتیپ‌ها همچنین فراوانی آللی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در اکثر مطالعات انجام شده در دنیا فرکانس‌های آللی ۲، ۴ و ۷ تکرار آللی رایج بوده است که در توافق با نتیجه تحقیق حاضر است با این تفاوت که ۷ تکرار آللی در تحقیق حاضر مشاهده نشده بود (۲۴). پرفرکانس‌ترین ژنوتیپ مشاهده شده در تحقیق حاضر ژنوتیپ ۴/۴ بوده است که در توافق با نتیجه مطالعه گونی و همکاران است (۲۵). بیدول و گریزنکو نیز دریافته‌اند که بین ۴ تکرار آللی با نشانه‌های بیش فعالی ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۲۶،۲۷). در مطالعه حاضر فراوانی ژنوتیپ ۴/۴ در هر دو گروه بالا بود اما تفاوت معنی‌داری ین دو گروه مشاهده نشده بود. همچنین حداقل تعداد تکرار توالی ۴۸ جفت بازی ۲ تکرار بوده است که در توافق با مطالعه طباطبایی و همکاران است (۲۸). در جمعیت آسیا فرکانس ۷ تکرار آللی پایین‌تر است و تاکنون دلیل واقعی برای این تنوع پذیرفته نشده است (۲۹).

در اکثر مطالعات انجام شده بر روی پلی‌مورفیسمی ژن DRD4 بر روی ۷ تکرار آللی فوکوس شده است که در بعضی کشورها ارتباط معنی‌داری بین ۷ تکرار آللی با اختلال بیش‌فعال یافت شده است از جمله ایالات متحده و اروپا است (۲۹-۲۷). در مطالعات انجام شده در جمعیت‌های آسیایی نظیر چین، کره و تایوان فرکانس ۷ تکرار آللی بسیار پایین است و ارتباطی با اختلال بیش فعالی گزارش نشده است (۳۲-۳۰). ازجمله در مطالعه‌ای که بر روی جمعیت سفیدپوستان اروپا و آمریکا انجام شد نشان داده است که ارتباط معنی‌داری بین ۷ تکرار آللی و بیش فعالی وجود دارد (۳۳). همچنین نیکولاید نیز در یک متا آنالیز با مطالعه بر روی جمعیت قفقازی- اروپایی ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسمی ۷ تکرار آللی و بیش فعالی مشاهده کرد (۳۴)؛ اما در مطالعه‌ای که توسط کیلی و همکاران انجام شد ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسمی ۷ تکرار آللی و بیش‌فعالی یافت نشده بود (۳۵) که در موافق با نتیجه مطالعه حاضر است. فقدان هفت تکرار آللی در مطالعه حاضر می‌تواند به علت تفاوت‌های ژنی در جمعیت‌های مختلف یا به دلیل کم بودن تعداد نمونه‌ها توضیح داده شود.

نتیجه‌گیری

داده‌های ما ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن DRD4 و ADHD را تایید می‌کنند. مطالعات بیشتر با تعداد نمونه‌های بیشتر و دیگر گروه‌های جمعیتی برای توضیح ارتباط بین پلی‌مورفیسم DRD4

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

و خطر ابتلا به ADHD مورد نیاز خواهد بود.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از تمام همکارانی که ما را در انجام این پروژه یاری کردند تشکر می‌نماییم. از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه و والدین آن‌ها صمیمانه سپاسگزاریم.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تألیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

References:

1- Nair J, Ehimare U, Beitman B, Nair S, Lavin A. ***Clinical review: evidence-based diagnosis and treatment of ADHD in children.*** Missouri medicine 2006; 103(6): 617-21.

2- Rapport MD. ***Attention deficit disorder with hyperactivity. Behavior therapy with children and adolescents***. A clinical approach 1987; 325-367.

3- Biederman J, ***Spencer T. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder***. *Biological psychiatry* 1999; 46(9): 1234-42.

4- Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. ***Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis.*** Neuropsychol Rev 2007; 17(1): 39-59.

5- Gizer IR, Ficks C, and Waldman ID. ***Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review.*** Hum Genet 2009; 126(1): 51–90.

6- Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV. ***Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction.*** Psychopharmacology 2004; 174: 3-16.

7- Obollo MA, Montiel S. ***Attention and the executive function***. Rev Neural 2006; 42(2): 3-7.

8- Matsumoto M, Hidaka K, Tada S, Tasaki Y, Yamaguchi T. ***Full length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor***. Brain res molecular brain res 1995; 29(1): 157-62.

9- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE. ***Molecular genetics of attentiondeficit/hyperactivity disorder***. Biol Psychiatry 2005; 57(11): 1313-23.

10- Staller JA, Faraone SV. ***Targeting the dopamine system in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder***. Expert Rev Neurother 2007; 7(4): 351-362.

11- Forssberg H, Fernell E, Waters S. ***Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder***. Behav Brain Funct 2006; 2(1): 40.

12- Li D, Sham PC, Owen MJ. ***Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)***. Hum Molecular Genet 2006; 15: 2276-84.

13- Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S. ***Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants***. J Neurochem 1995; 65(3): 1157-65.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

14- Rohde LA, Halpern R. ***Recentadvences on attention deficit/hyperactivity disorder***. Journal de Pediatria, 80 Suppl 2004; (80)2: 61-70.

15- Oak JN, Oldenhof J, Van Tol HH. ***The dopamine D(4) receptor: One decade of research***. Eur J Pharmacol 2000; 405(1): 303-327.

16- Holmes J, Payton A, Barrett JH. ***A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder.*** Mol Psychiatry 2000; 5(5): 523-530.

17- Tahir E, Yazgan Y, Cirakoglu B. ***Association and linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children***. Mol Psychiatry 2000; 5(4): 396–404.

18- Roman T, Schmitz M, Polanczyk G. ***Attention-deficit hyperactivity disorder: A study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene***. *Am J Med Genet* 2001; 105(5): 471–78.

19- Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, Lee P, Long RE, Giedd JN. ***Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention- deficit/hyperactivity disorder: Genetic and brain morphometric analyses***. Mol Psychiatry1998; 3(5): 431–34.

20- Marino C, Giorda R, Vanzin L, Molteni M, Lorusso M. L, Nobile M, et al. ***No evidence for association and linkage disequilibrium between dyslexia and markers of four dopamine-related genes***. Eur Child Adolesc Psychiatry 2003; 12(4): 198–202.

21- Johansson S, Halleland H, Halmỹ A, Jcobsen KK, Landaas ET, Dramsdahl M, ET AL. ***Genetic analyses of dopamine related genes in adult ADHD patients suggest an association with the DRD5-microsatellite repeat but not with DRD4 or SLC6A3 VNTRs***. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2008;147B(8): 1470–75.

22- Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, et al. ***.Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis.*** Neuropsychol Rev 2007; 17(1): 39-59.

23- Ji HS, Paik KC, Park WS, Lim MH. ***No association between the response to methylphenidate and DRD4 gene polymorphism in Korean attention deficit hyperactivity disorder: A case control study.*** ClinPsychopharmacolNeurosci 2013; 11(1): 13-7.

24- Guney E, Iseri E, Ergun SG, Percin EF, Ergun MA, Yalcin O, et al. ***The Correlation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder withDRD4 Gene Polymorphism in Turkey***. Int J Hum Genet 2013; 13(3): 145-52.

25- Turic D, Swanson J, Sonuga-Barke E. ***DRD4 and DAT1in ADHD: Functionalneurobiology to pharmacogenetics***. PharmgenomicsPers Med 2010; 3: 61-78.

26- Bidwell LC, Willcutt EG, McQueen MB, DeFries JC, Olson RK, Smith SD, et al. ***A family based association study of DRD4, DAT1, and 5HTT and continuous traits of attention-deficit hyperactivity disorder.*** Behav Genet 2011; 41:165-174.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

27- Grizenko N, Fortier ME, Zadorozny C, Thakur G, Schmitz N, Duval R, Joober R. ***Maternal stress during pregnancy, ADHD symptomatology in children and genotype: Gene-environment nteraction.*** J Can Acad Child Adolesc Psychiatry2012; 21(1): 9-15.

28- Tabatabaei S.M, Amiri Sh, Faghfouri S, Noorazar Gh, AbdollahiFakhim Sh, Fakhari A. ***DRD4 Gene Polymorphisms as a Risk Factor for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Iranian Population.*** International Scholarly Research Notices. 2017; 2494537- 5

29- Qian Q, Wang Y, Zhou R, Yang L, Faraone SV .***Familybasedand case-control association studies of DRD4 andDAT1 polymorphisms in Chinese attention deficithyperactivity disorder patients suggest long repeatscontribute to genetic risk for the disorder***. Am J MedGenet B Neuropsychiatr Genet2004; 128B(1): 84–89.

30- Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al . ***Dopamine D4 gene 7-repeat allele andattention deficit hyperactivity disorder***. Am J Psychiatry 1999;156(5): 768–770.

31- Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H,Trumper AL, et al . ***A family-basedand case-control association study of the dopamine D4receptor gene and dopamine transporter gene in attentiondeficit hyperactivity disorder***. Mol Psychiatry 2000; 5(5): 523–530.

32- Curran S, Mill J, Sham P, Rijsdijk F, Marusic K, Taylor E,Asherson P . ***QTL association analysis of theDRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a populationsample of children screened with a parent rating scalefor ADHD symptoms.*** Am J Med Genet 2001;105(4): 387–393.

33- Brookes KJ, Xu X, Chen CK, Huang YS, Wu YY, AshersonP .***No evidence for the association of DRD4 withADHD in a Taiwanese population within-family study.***BMC Med Genet 2005; 6: 31.

34- Kim YS, Leventhal BL, Kim SJ, Kim BN, Cheon KA, YooHJ, et al***. Family-basedassociation study of DAT1 and DRD4 polymorphismin Korean children with ADHD***. NeurosciLett 2005; 390(3):176–181.

35- Leung PW, Lee CC, Hung SF, Ho TP, Tang CP, Kwong SL, et al. ***Dopaminereceptor D4 (DRD4) gene in Han Chinese children withattention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Increased prevalence of the 2-repeat allele***. Am J MedGenet (Neuropsychiatry Genet) 2005; 133(1): 54-56.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

Studying Association 48 bp Polymorphism of DRD4 Gene with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children from North West of Iran

Mohammadali Hosseinpourefeizi [1], Leila Mehdizadeh Fanid [*2], Gholamreza Noorazar [3], Mina Adampourezare [4]. Mohammadrezare Golipour Falahi [5]

[1] Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Iran
[2] Department of Biology, University of Tabriz, Iran
[3] Tabriz Medical University of Sciences & Clinical Psychiatric and Behavioral Science Research Center, Razi Educational- Medical Center, Iran
[4] Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Iran.
[5] Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Iran

Received: 24 Apr 2017 **Accepted:** 27 Jul 2017

Abstract

Introduction: Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a multifactorial disorder that has defined by hyperactivity, impulsivity and attention deficits. Various neurotransmitters such as dopamine can play a role in its pathophysiology. The aim of this study was to examine the association of two common single nucleotid polymorphisms in DRD_4 gene, a 48 bp VNTR polymorphism, with attention deficit hyperactivity disorder risk among Iranian-Azeri population.

Materials and methods: case–control study was performed on 50 children with attention deficit hyperactivity disorder and 50 healthy ones. Peripheral blood samples were used for Genomic DNA extraction by proteinase K method. The collected data were analyzed through chi-square test (x^2), with a significance level of 0.05.

Results: considering the obtained results, there was a significant increase in 4/8 genotype frequency between two groups ($p<0.05$). Although, there was no significant difference in the allele and genotype frequencies in other genotypes between cases and controls ($p>0.05$).

Conclusion: Our data confirmed the relationship between polymorphism of DRD4 and ADHD. Further studies with larger population of other groups will be required to explain the relationship between DRD4 polymorphism and the risk of ADHD.

Key words: ADHD; DRD_4 Gene; Polymorphism; Molecular Marker

This paper should be cited as:
Hosseinpourefeizi MA, Mehdizadeh Fanid L, Noorazar GH, Adampourezare M. Golipour Falahi MR. **Studying Association 48 bp Polymorphism of DRD4 Gene with Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children from North West of Iran.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 25(5): 396-403.

***Corresponding author: Tel: 09147076684, email: lfanid@yahoo.co.uk**

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]