

(مقاله پژوهشی)

مقایسه بیان ژن گیرنده‌های دوپامینرژیک به‌عنوان نشانگر مولکولی در بیماران مبتلا به

افسردگی اساسی و افراد سالم

ویدا آقازاده¹، دکتر عباس ابولقاسمی²، * دکتر محمد ضعیفی زاده³، دکتر علی رضایی شریف⁴

1. کارشناسی ارشد روانشناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران. 2. دانشیار، گروه روانشناسی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه گیلان، گیلان، ایران. 3. استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی اردبیل، اردبیل، ایران. 4. دانشیار، گروه مشاوره، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

(تاریخ وصول: 99/08/03 - تاریخ پذیرش: 1400/03/06)

Dopaminergic Receptors Gene Expression a Molecular Marker for Major Depression and Healthy Individuals

Vida aghazadeh¹, Abbas abolghasemi², * Mohammad zaeffi³, Ali rezaeisharif⁴

1. M.A of Clinical psychologist, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
2. Associate Professor, Department of Psychology, Faculty of Humanities, University of Guilan, Guilan, Iran. 3. Assistant Professor, Department of Genetics, School of Medicine, Islamic Azad University of Ardabil, Ardabil, Iran 4. Associate Professor, Department of Counseling, Faculty of Humanities, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran
(Received: Oct, 24, 2020 - Accepted: May, 27, 2021)

Abstract

Introduction: Major depression is the most common psychiatric disorder and in the world has the greatest impact of all biomedical diseases on disability. The purpose of the present study is comparing the expression of dopaminergic DRD3 and DRD4 receptors in patients with major depression and healthy Individuals. **Methods:** The population of this study was, all depressed patients admitted to the clinical psychologists. The method is causal-comparative study. The research sample includes of 62 depressed patients (28 male and 34 female), with the random sampling of depressed patients referred to the clinics, to be selected, and 60 healthy individuals (30 male and 30 female) as comparison group. After the informed consent. Evaluate the relative expression of gene DRD3 and DRD4, using measured by quantitative Real-Time RT-PCR and SYBER Green used. Research data was analyzed using the T-Test, SPSS and Excel software. **Results:** Results showed that DRD3 gene in patients compared to healthy subjects had greater relative expression ($p_{value} < 0.001$), but the D4 gene expression in the two groups showed no significant difference ($p > 0.05$). The finding suggest that DRD3 gene seem to be important variables in depression, but DRD4 gene does not play a role in depression. **Conclusions:** The finding suggest that the DRD3 receptor gene seem to be an important variable in depression, which showed decreased expression of receptor DRD3, under the influence of this disease, which we can be used as a marker for to screen major depression disorder (MDD) correctly.

Keywords: MDD, gene expression, DRD3, DRD4 receptors.

چکیده

مقدمه: این مطالعه باهدف مقایسه بیان ژن گیرنده‌های دوپامینرژیک DRD3 و DRD4 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و افراد سالم انجام شد. روش: این پژوهش از نوع علی-مقایسه‌ای است. جامع آماری شامل کلیه بیماران افسرده مراجعه کننده در سال 1398 به کلینیک‌های روان‌پزشکی بود. از این جامعه 62 نفر از بیماران افسرده اساسی (28 مرد و 34 زن) به روش نمونه‌گیری در دسترس و 60 نفر فرد سالم (30 مرد و 30 زن) به‌عنوان گروه مقایسه انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت از افراد و برای اندازه‌گیری بیان نسبی ژن‌های DRD3 و DRD4 از روش‌های Real-Time RT-PCR و SYBER Green استفاده شد. یافته‌ها: ژن DRD3 در بیماران افسرده نسبت به افراد سالم بیان نسبی کمتری داشت ($P < 0.001$). اما در بیان ژن DRD4 در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید ($P > 0.05$). نتیجه‌گیری: یافته‌ها حاکی از آن است که گیرنده DRD3 مارکر مهمی در افسردگی است که می‌توان از آن برای تایید تشخیص و درمان مناسب (MDD) استفاده کرد. واژگان کلیدی: اختلال افسردگی اساسی، بیان ژن، گیرنده DRD3، گیرنده DRD4.

مقدمه

ژنوتیپ⁵ زمینه امیدوارکننده‌ای برای تحقیق در زمینه MDD است. طبق تئوری دوپامین در اختلالات خلقی، نقص در انتقال دهنده‌های عصبی دوپامینرژیک⁶ ممکن است نقش اصلی در بروز علائم MDD ایفا کند (می و همکاران، 2013). دوپامین⁷ (DA) فراوان‌ترین انتقال دهنده عصبی کاتکولامینرژیک⁸ در مغز است که توسط گذرگاه مزوکورتیکولیمبیک⁹ در تنظیم هیجان‌ها، انگیزه، پاداش و رفتار تقویتی موثر است. شواهد حاصل از مطالعات حیوانی (حمیدوویچ و همکاران، 2009) و چندین شواهد از مطالعات تصویربرداری از مغز (کویلا و همکاران، 2010) نشان می‌دهد که انتقال دهنده عصبی DA در مکانیسم‌های تشویقی - انگیزشی¹⁰ و در پاسخ به محرک‌های برجسته نقش دارد (هورویتز و همکاران، 2009)، علاوه بر اینکه از نقش‌های سنتی‌تر آن، عملکردهای شناختی و حرکتی است. بررسی‌های اخیر عملکرد انواع ژن‌های DA را با فرایندهای پاداش و هیجان مرتبط دانسته است (هان و همکاران، 2011؛ ویلیامز و همکاران، 2010). فعالیت دوپامینی احتمالاً در افسردگی کاهش و در شیدایی افزایش می‌یابد. داروهای که غلظت دوپامین را کاهش می‌دهد (رزپین) و بیماری‌هایی که باعث کاهش غلظت دوپامین می‌شود (پارکینسون) با علائم افسردگی همراهند. به تازگی دو نظریه در مورد دوپامین و افسردگی

اختلال افسردگی اساسی¹ اختلال بسیار شایع و مشکل عمده سلامت با شیوع طول عمر اختلالات خلقی 20,8 درصد است (جوسفسون و همکاران، 2018). در کشورهای توسعه یافته، MDD یکی از مهمترین مشکلات روان‌پزشکی در هر دو جنس است (لویسون، 2006). این بیماری از عوامل افزایش مرگ و میر، به ویژه در اثر خودکشی است (می و همکاران، 2013). در مطالعات اپیدمیولوژیک² افسردگی اساسی میزان شیوع بالاتری را برای زنان نشان داده است. مطالعات دوقلویی که توارث پذیری افسردگی را در زنان و مردان بررسی می‌کند فاکتورهای مختلفی را برای هر دو جنس در ریسک‌پذیری ابتلاء به افسردگی نشان داده است. در دو مطالعه بزرگ میزان توارث‌پذیری زنان و مردان مورد بررسی قرار گرفته که به ترتیب نسبت زنان به مردان 40 به 30 درصد بوده است و شواهد آشکار نشان از تاثیر ژن‌های مختص جنسیت در رابطه با افسردگی است (جاناناتان و کنت، 2014). اپیزود³ افسردگی عمده با کاهش خلق یا عدم توانایی در تجربه لذت (آنهدونیا⁴)، با بیش از دو هفته همراه با چندین علائم شناختی و رفتاری و بروز پریشانی مشخص می‌شود (مارجین و همکاران، 2009).

مطالعه دوقلوها، وراثت پذیری MDD را حدود 40 درصد یا حتی بالاتر برآورد کرده است (فن و همکاران، 2010) که نشان می‌دهد

5. Genotyping
6. Dopaminergic neurotransmission
7. Dopamine
8. Catecholaminergic
9. Mesocorticolimbic pathway
10. Incentive-motivational

1. Major depression Disorder
2. Epidemiological
3. Episode
4. Anhedonia

ثابت کرده است که آنتاگونیست‌های DRD2 در انگیزش اختلال ایجاد کرده و پاسخ‌های عاطفی را کاهش می‌دهد (میزراهی و همکاران، 2007). گیرنده دوپامین DRD2 در مسیرهای مزوکورتیکولیمبیک با مهار آدنین سیکلاز نقش واسطه‌ای دارد (تنگ و همکاران، 1994). سندرم نقص پاداش در نتیجه اختلال در عملکرد یا بیان گیرنده‌های DRD2 دوپامین است که باعث رفتارهای اعتیادی، تکانشی، اجباری و کاهش حساسیت به تقویت می‌شود (نوویرات و همکاران، 2005). اختلال MDD مشابه سندرم نقص پاداش است، بیماران MDD به‌طور گسترده به‌دنبال پاداش نیستند و تلاش‌های محدودی برای پیگیری تقویت انجام می‌دهند. درگیر بودن گیرنده‌های DRD2 دوپامین در MDD با نتایج درمان با داروهای ضد افسردگی حمایت می‌شود و این نوع درمان‌ها اتصال DRD2 در جسم مخطط، قشر قدامی و هسته اکومینس را افزایش می‌دهد (گرشون و همکاران، 2007).

گیرنده زیر گروه DRD3 که واسطه G پروتئین است به عنوان منع کننده آدنین سیکلاز² فعالیت می‌کند. این گیرنده در نواحی لیمبیک مغز قرار گرفته که با عملکردهای شناختی، عاطفی و غدد درون ریز در ارتباط است (NCBI.DRD3, 2020). درمان‌های ضد افسردگی چندگانه به‌طور انتخابی بیان گیرنده DRD3 را در هسته اکومینس³ افزایش می‌دهد. ارزیابی‌ها نشان دهنده تحریک دوپامین در فعالیت‌های ضد افسردگی بوده است (لامرس و همکاران 2000).

مطرح شده است. یکی اینکه در افسردگی ممکن است مسیر دوپامینی مزولیمبیک دچار اختلال شده باشد و دیگر اینکه احتمال دارد فعالیت گیرنده‌های دوپامینی در افسردگی کاهش یافته باشد (رضایی فرزین، 2019). همچنین در پژوهشی که تحت عنوان فرضیه نابهنجاری در تنظیم دوپامین و نقش آن در فقدان انگیزش در اختلال افسردگی عمده و اسکیزوفرنیا انجام گردید، نقش دوپامین به اثبات رسیده است (شپزیپسکی و کولا، 2018).

حداقل پنج زیر گروه¹ گیرنده‌های دوپامین شامل DRD1، DRD2، DRD3، DRD4، DRD5 شناسایی شده‌اند (کوئتراس و همکاران، 2002). گیرنده DRD1 زیرگروه گیرنده دوپامین که فراوان‌ترین آن‌ها در سیستم عصبی مرکزی است. این گیرنده همراه G- پروتئین محرک آدنین سیکلاز و فعالیت‌های چرخه‌ای AMP وابسته به پروتئین کیناز است. گیرنده DRD1 تنظیم رشد و توسعه نورونی، میانجی‌گری برخی از پاسخ‌های رفتاری و تعدیل گیرنده دوپامین DRD2 واسطه رویدادهاست. مکان‌های شروع رونویسی جایگزین در دو نوع رونوشت از این ژن منجر شود. گیرنده DRD1 دوپامین در کروموزم 5q35.1 واقع شده است (NCBI.DRD1, 2020). ژن گیرنده DRD2 در کروموزوم 11q22-23 قرار دارد و از 8 اگزون تشکیل شده است (دنا و المر، 2010). نتایج کاهش گیرنده‌های DRD1 را در افسردگی نشان داده است (رضایی فرزین، 2019). چندین مطالعه

2. Adenylate cyclase
3. Nucleus accumbens

1. Subtypes

است. جامعه آماری پژوهش حاضر را کلیه بیماران افسرده مراجعه کننده به یکی از کلینیک‌های روان‌پزشکی در تهران در سال 1398 تشکیل دادند. در پژوهش حاضر، 62 بیمار افسرده (28 مرد و 34 زن) و 60 نفر فرد سالم (30 مرد و 30 زن) به روش نمونه‌گیری در دسترس به‌عنوان نمونه مورد مطالعه انتخاب شدند. با توجه به اینکه در پژوهش‌های علی مقایسه‌ای حداقل نمونه بر هر زیر گروه باید 15 نفر باشد ولی در این پژوهش برای افزایش روایی بیرونی 60 نفر به‌عنوان نمونه مورد مطالعه انتخاب شدند. برای شناسایی بیماران افسرده معیارهای تشخیصی DSM-5 (انجمن روان‌پزشکی آمریکا DSM-5، 2014) براساس مصاحبه تشخیصی، تأیید و تشخیص روان‌پزشک و پرسشنامه افسردگی بک استفاده گردید. ملاک‌های ورود در این پژوهش شامل: تشخیص افسردگی عمده، داشتن حداقل سن 15 و حداکثر 60، حداقل تحصیلات نیز سیکل بود و ملاک‌های خروج شامل نداشتن سایر اختلال‌های روان‌پزشکی با توجه به پرونده‌های مراجعین و عدم تمایل به تکمیل پرسشنامه پس از دریافت آن بود. در این مطالعه برای رعایت ملاحظات اخلاقی پژوهش، ابتدا هدف از اجرا برای شرکت‌کنندگان شرح داده شد و رضایت آن‌ها برای شرکت در پژوهش جلب شد و به آزمودنی‌ها اطمینان داده شد که اطلاعات هویتی و استخراج شده به‌صورت محرمانه حفظ خواهد شد.

ابزار

پرسشنامه افسردگی بک²: یک پرسشنامه

گیرنده دوپامین D4 همانند سایر گیرنده‌ها مثل D2، اثرات مشابه بر روی آدنین سیکلاز دارد (NCBI.DRD4,2020)، اما مشخصات توزیع بیان ژن گیرنده D4، در mRNA در قشر پیشانی و آمیگدال¹ متفاوت است. این نواحی به‌عنوان حوزه‌های درگیر در آسیب شناسی MDD شناخته شده‌اند (ماتسوموتو و همکاران، 1995)، به‌طوری که ژن گیرنده D4 دوپامین (DRD4) یک کاندید برای میانجی‌گری در پاتولوژی MDD است (فیتزجرالد و همکاران، 2008).

این ژن کد DRD5 از زیرگروه گیرنده‌های دوپامین است. DRD5 گیرنده همراه زیرگروه G- پروتئین باعث تحریک آدنین سیکلاز است. این گیرنده در نوروها در مناطق لیمبیک مغز بیان شده است. این پیوستگی در زیر گروه‌های دوپامین 10 برابر بالاتر از DRD1 است. ژن‌های ساختگی مربوط به این ژن بر روی کروموزوم‌های 1 و 2 قرار دارند. گیرنده دوپامین DRD5 در کروموزوم 4p16.1 واقع شده است. ژن‌های سیستم دوپامینرژیک، از جمله گیرنده‌های دوپامین D3(DRD3) و ژن گیرنده DRD4(DRD4)، کاندیدای خوبی برای مطالعات ژنتیکی در MDD هستند؛ بنابراین محققان به‌دنبال مقایسه سطح بیان ژن‌های گیرنده‌های دوپامینرژیک DRD3 و DRD4 به‌عنوان مارکر در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و افراد سالم است.

روش پژوهش

طرح پژوهشی حاضر، توصیفی از نوع علی-مقایسه‌ای

2. Beck Depression Inventory

1. Amygdala

1996). همچنین در مطالعات داخل نیز ضریب اعتبار کل برابر 90 و ضرایب همبستگی هر آیتم با کل پرسشنامه 0/68 به دست آمده است. همچنین ضریب بازآزمایی این پرسشنامه در پژوهش خانی و دابسون (1386) برابر 0/94 محاسبه شده است.

نمونه

62 بیمار افسرده (28 مرد، 34 زن) و 60 نفر افراد سالم (30 مرد، 30 زن) در این پژوهش شرکت کردند. پس از اخذ رضایت، نمونه خون محیطی (5 میلی لیتر) از ورید کوبیتال¹ به دست آمده و وارد لوله آماده سازی سلول حاوی ادتیک اسید ضد انعقاد² (EDTA) شد و با استفاده از سانتریفوژ³ سلول‌های تک هسته‌ای مراکم جدا گردید.

استخراج RNA و انجام آزمایش مولکولی:

در این پژوهش برای استخراج RNA از کیت Roche آلمانی استفاده شد. طبق دستورالعمل کیت RNA استخراج گردید و در یخچال -80 گذاشته شد. کیفیت و کمیت mRNA با نانودراپ (نسبت A260/280) و الکتروفورز بررسی گردید.

سنز پرایمر: توالی Primer با استفاده از نرم افزار Primer3 رای (NC_000003.11) DRD3 و DRD4 (NC_000011.9) (NCBI, 2020) و GAPDH (ژن مرجع) طراحی شد و سپس در پایگاه داده NCBI / BLAST توالی‌های آنها (جدول 1) مشخص گردید.

خودارزیابی 21 ماده‌ای است که شدت علائم افسردگی را می‌سنجد. هر ماده (نشانه بیماری) بر اساس شدت آن به چهار درجه تقسیم شده و از صفر تا سه نمره می‌گیرد. نمره صفر نشان دهنده پائین‌ترین میزان و نمره 3 نشان دهنده بالاترین میزان شدت تجربه یک نشانه افسردگی است. جمع نمرات هر پرسشنامه می‌تواند بین 0 تا 63 باشد. این پرسشنامه برای ارزیابی شدت افسردگی در افراد بالاتر از 13 سال استفاده می‌شود. بیمار باید به تجربه علائم فوق در دو هفته گذشته اشاره کند، آزمونگر می‌تواند دستورالعمل آزمون را کتبی یا شفاهی به بیمار ارائه دهد. در صورت نیاز می‌توان از آزمودنی خواست تا پاسخ همه ماده‌ها را مشخص کند. در ضمن می‌توان با توجه به ماده‌های مختلف به نوع علائم در این بیماری توجه کرد. در یک پژوهش گزارش شده است که ماده مربوط به بدبینی در این آزمون در 211 بیمار به خوبی افکار خودکشی در آنان را پیش‌بینی کرد (بک، ستیر، کوواکس و گاریسون، 1985). در این آزمون نمرات 0-13 حداقل افسردگی، 14-19 افسردگی خفیف، 20-28 افسردگی متوسط و 29-63 افسردگی شدید را نشان می‌دهد (بک، ستیر و براون، 1969). پایایی آزمون به روش بازآزمایی در دامنه‌ای از 0/73 تا 0/93 به دست آمده است. ضریب همبستگی بین این پرسشنامه و آزمون افسردگی همیلتون، 0/60 به دست آمده است (بک، ستیر، بال و رانیر،

1. Cubital

2. Ethylenediaminetetraacetic acid

3. Centrifugation

ویدا آفازاده و همکاران: مقایسه بیان ژن گیرنده‌های دوپامینرژیک به‌عنوان نشانگر مولکولی در بیماران مبتلا به افسردگی ...

جدول 1. توالی ژن‌های مورد مطالعه

قطعه	جهت	توالی
DRD3	F	5'CACTGTCTGCTCCATCTCCA3'
	R	5'AACGCTTCAGCTCCAGATGT3'
DRD4	F	5'GCCTCCATCTTCAACCTGTG3'
	R	5'AGCACACGGACGAGTAGACC3'
GAPDH ₂	F	5'TGACCACCAACTGCTTAGC3'
	R	5'GGCATGGACTGTGGTCATGAG3'

سنجش کمی ژن‌های DRD3، دستورالعمل کیت انجام شد. واکنش تکثیر DRD4 با استفاده کیت SYBR-green Real Time RT-PCR (آمریکا)، طبق انجام شد.

جدول 2. واکنش تکثیری Real-Time PCR

دمای (درجه سانتی‌گراد)	زمان هر چرخه	مرحله
95	40 ثانیه	Denature
55	15 ثانیه	Annealing
72	30 ثانیه	proliferation
40 چرخه		

تجزیه و تحلیل اطلاعات داده‌ها از برنامه SPSS نسخه 16 انجام شد و از آزمون T-Test و برای تعیین تغییر میزان بیان ژن‌ها از فرمول ($2^{-\Delta\Delta CT}$) استفاده گردید.

نتایج

میانگین نمرات افراد بیمار بر اساس پرسشنامه بک در افسردگی DRD3، ($48/51 \pm 10/29$) و DRD4 ($24 \pm 2/5$) و DRD4 ($26 \pm 2/2$) بودند (جدول 3). همچنین در افراد سالم میانگین نمرات افسردگی DRD3 ($22/76 \pm 6/69$) و DRD4 ($25/1 \pm 1/2$) می‌باشد. میزان بیان نسبی کمتری ($P \text{ value} < 0/001$)، اما بیان ژن DRD4 در دو گروه آزمودنی تفاوت آماری معنی‌داری نشان نداده بود، بنابراین این بیان ژن در افسردگی تاثیری ندارد.

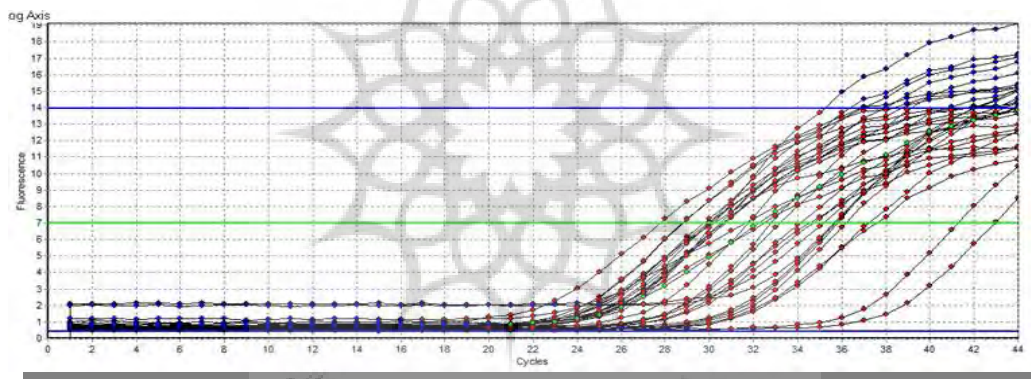
جدول 3. میانگین و نتایج T تست نمرات نسبی ژنهای مورد مطالعه در افراد بیمار و سالم

P value	DF	T	انحراف استاندارد	میانگین	گروه	متغیر
0/001	60	19/41	10/29	48/51	بیمار	افسردگی
			6/69	22/76	سالم	
0/001	60	18/25	2/5	18	بیمار	D3
			0/5	24	سالم	
0/46	60	1/26	2/2	26	بیمار	D4
			1/2	25/1	سالم	

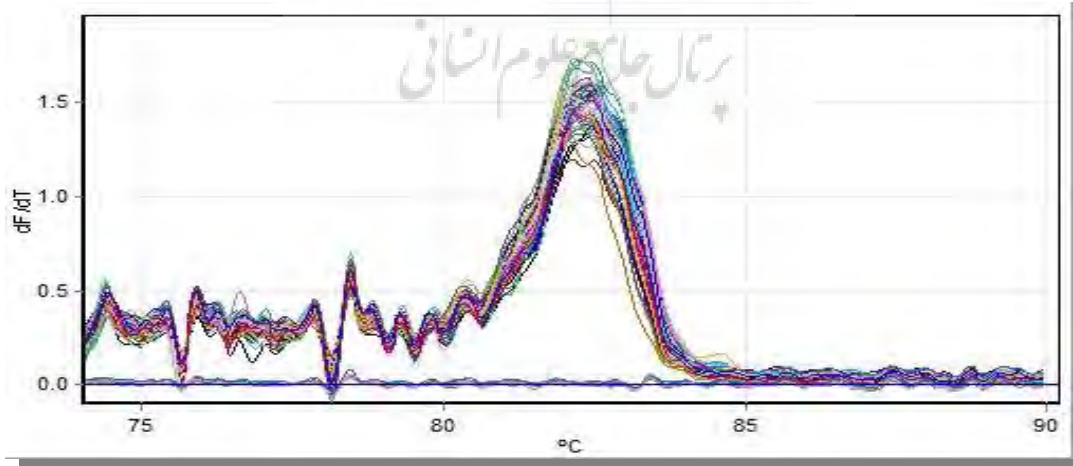
(نمودار 1). در نمودار 2، MT در دمای 83° به صورت کاملاً Sharp دیده می‌شود که نشان دهنده کارایی PCR در Detect مقادیر بیان است.

بیان نسبی ژن DRD3 با استفاده از Real-Time PCR نسبت به بیان ژن خانگی GAPDH₂ و با استفاده از فرمول Pfuffa (2007) با کارایی 1/97 اندازه گیری شد

نمودار 1. نتایج فاز لگاریتمی و نتایج CT بیان نسبی ژن DRD3 و GAPDH₂



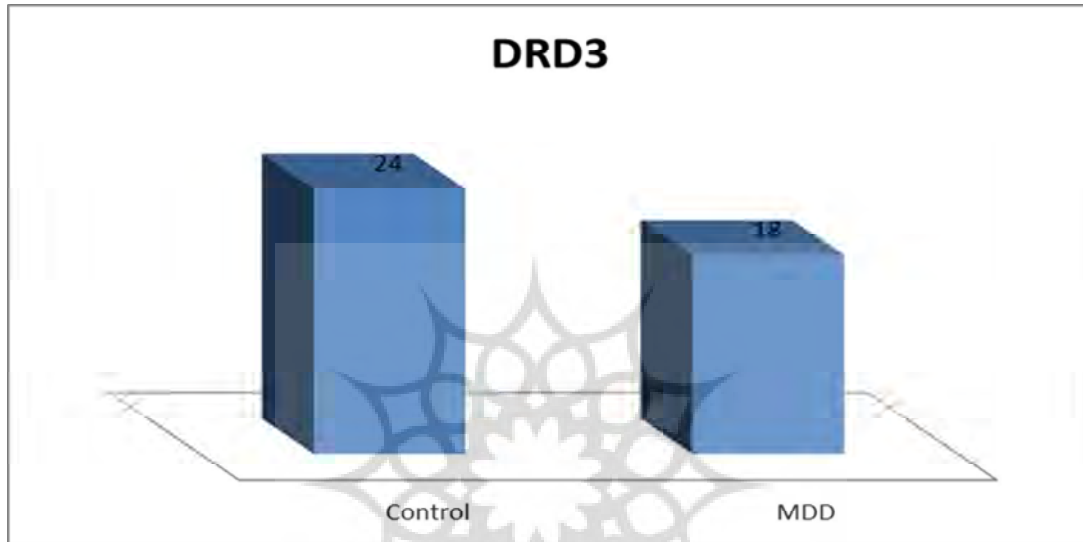
نمودار 2. نمودار Melting برای ژنهای تکثیر شده DRD2 و GAPDH₂



ویدا آقازاده و همکاران: مقایسه بیان ژن گیرنده‌های دوپامینرژیک به‌عنوان نشانگر مولکولی در بیماران مبتلا به افسردگی ...

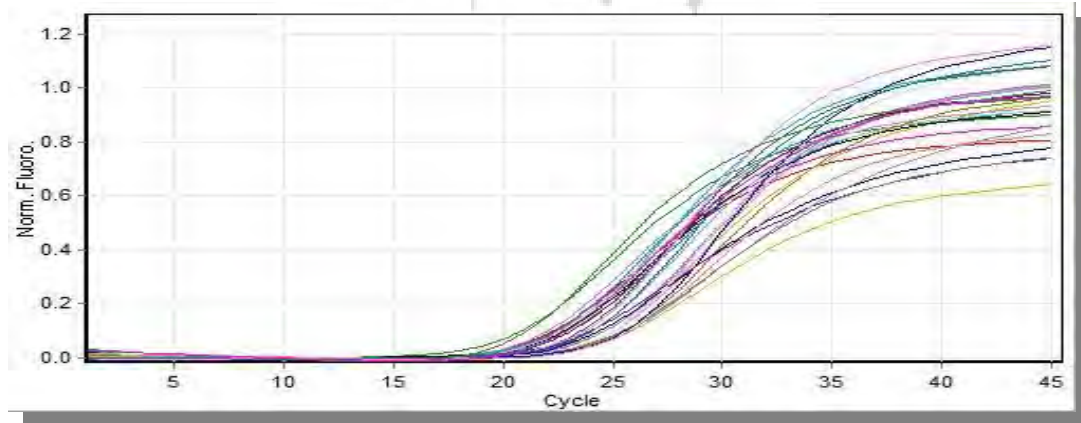
مقایسه بیان نسبی DRD3 در (نمودار 3) آمده است، نتایج نشان داد که میزان بیان نسبی در بیماران MDD به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (P value < 0/01) که نشان‌دهنده کاهش بیان ژن رسپتور DRD3 در اثر بیماری بوده است.

نمودار 3. بیان نسبی DRD3 استاندارد شده با GAPDH₂

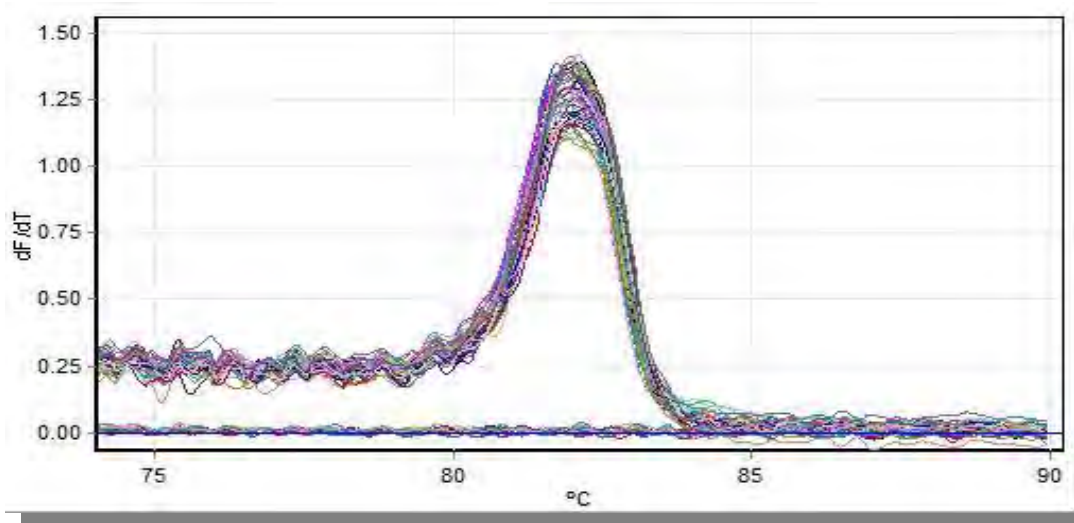


بیان نسبی ژن DRD4 با استفاده از Real-Time PCR نسبت به بیان ژن خانگی GAPDH و با استفاده از فرمول Pfuffa(2007) با کارایی 1/97 اندازه‌گیری شد (نمودار 4). MT در دمای 83° به‌صورت کاملاً Sharp دیده می‌شود که نشان‌دهنده کارایی PCR در Detect مقادیر بیان است (نمودار 5).

نمودار 4. نتایج فاز لگاریتمی و نتایج CT بیان نسبی ژن DRD3 و GAPDH₂

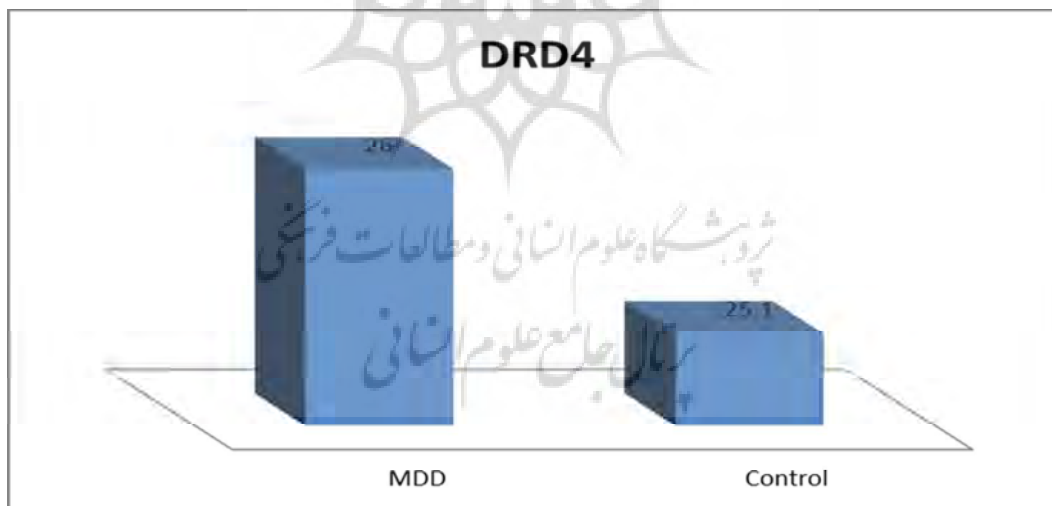


نمودار 5. نمودار Melting برای ژن‌های تکثیر شده DRD2 و GAPDH₂



نمودار 6 بیان می‌کند که میزان DRD4 در بیماران MDD به طور معنی‌داری تفاوتی با بیان نسبی ژن در افراد سالم نداشته است (P value < 0/01) که نشان‌دهنده عدم تفاوت در بیان ژن رسپتور DRD4 در اثر بیماری بوده است.

نمودار 6. بیان نسبی ژن DRD4 استاندارد شده با GAPDH₂



بیان نسبی ژن DRD4 شدتی بین دو گروه مشاهده نگردید که به نظر می‌رسد این ژن نقشی در ابتلاء به افسردگی ایفا نمی‌کند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به دست آمده در ژن DRD3 شدت بیان نسبی در افراد افسرده نسبت به گروه سالم دارای کاهش بوده است، ولی در

بحث و نتیجه‌گیری:

ناهمگونی بالینی که در بین بیماران وجود دارد، توانایی را برای تشخیص دقیق MDD محدود می‌کند و در حال حاضر، رویکرد مبتنی بر علائم در بسیاری از موارد استفاده می‌شود. باتوجه به ماهیت پیچیده این اختلال و عدم‌آگاهی دقیق در مورد پاتوفیزیولوژی، مدیریت مؤثر چالش برانگیز است. اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی MDD باتوجه به تعامل ژنتیکی و زیست محیطی پیچیده که درگیر هستند تا حد زیادی ناشناخته مانده است. با این وجود، اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی MDD موضوع تحقیقات گسترده بوده است (النی پتزولو و همکاران، 2020). لذا نتایج بیان ژن در مورد گیرنده‌های دوپامینرژیک DRD3 و DRD4 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و کنترل به شرح زیر است. این مطالعه نشان داد که میزان بیان نسبی ژن DRD3 در بیماران مبتلا به MDD در مقایسه با افراد سالم به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (مقدار $P < 000$). براساس این تحقیق، فرض بر این است که در بیان نسبی ژن گیرنده DRD3 در بیماران افسرده و افراد سالم تفاوت معنی‌داری وجود دارد. همچنین در پژوهش صورت گرفته، اختلاف معنی‌داری در میزان بیان نسبی ژن بین DRD4 در بیماران مبتلا به MDD نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده نشد ($P > 46/0$). با وجود کم بودن نمونه، تفاوت معناداری بین بیماران و افراد سالم در بیان نسبی ژن گیرنده DRD3 بود و در بیماران MDD کاهش

معنی‌داری مشاهده گردید؛ اما مشخص نیست که کاهش بیان نسبی ژن‌ها باعث ایجاد بیماری یا بیماری باعث کاهش بیان نسبی ژن گیرنده DRD3 می‌شود.

با این حال، تمرکز بیش از حد بر روی سیستم سروتونین، در حال حاضر در سال 1965، پیشنهاد شده است که دوپامین در MDD درگیر است (رونیز و همکاران، 2014) و از آن زمان این ایده که علائم MDD، حداقل تا حدی به‌دلیل ناهنجاری در انتقال دهنده‌های عصبی دوپامین می‌باشد، منعکس گردیده است (دانلوپ و نمراف 2007). برای استراتژی‌های جدید دارویی، درک کامل علت MDD بسیار مهم است (فلینت، 2014). در مطالعات دوقلو در MDD وراثت پذیری حدود 40٪ یا حتی بالاتر تخمین زده می‌شود (سالیوان و همکاران، 2000)؛ بنابراین به مطالعات نقشه‌برداری ژنتیکی در علت‌یابی بیماری MDD امیدوار کننده است (تالاتی و همکاران، 2013). تحقیقات در مورد بیان ژن نتایج متفاوتی دارد. در یک مطالعه نشان داده است که اختلال در گیرنده دوپامین DRD3، به‌ویژه در سیستم مزولیبیک، با پاتوژن¹ های اصلی افسردگی همراه است. داده‌های بالینی نشان می‌دهد افزایش گیرنده DRD3 در جسم منقطع² تسهیل‌گر³ داروهای ضد افسردگی است (دانلوواسکی و همکاران، 2013). همچنان که در پژوهشی با استفاده از PET اسکن این ایده که در افسردگی شدید گیرنده‌های دوپامین DRD3/DRD2 به‌طور

1. Pathogens
2. Striatum
3. Agonist

آنتاگونیست دوپامین را در افراد دریافت‌کننده داروهای افسردگی، به‌ویژه در سیستم عصبی نشان داد (ریوی و همکاران، 2017).

نتایج DRD4 نشان داد که میزان بیان نسبی ژن در بیماران مبتلا به MDD با افراد سالم تفاوت معنی‌داری نداشت و در بیان ژن گیرنده DRD4 در این بیماری تفاوت معنی‌داری یافت نشد. در پژوهشی که بیماران افسردگی شدید با اقدام به خودکشی بودند بررسی‌ها نتایج معنی‌داری را در پلی مورفیسم DRD4 افراد اقدام به خودکشی‌کننده و دیگر بیماران افسرده نشان نداد، ارتباط این یافته با افزایش شدت افسردگی هنوز مشخص نشده است (زالاسمان و همکاران، 2004). در مطالعه ای دیگر، با SNP های موجود در ژن DRD4، هیچ ارتباطی بین SNP ها و MDD وجود نداشت (کوکس و همکاران، 2006).

در تحقیقی نتایج یافته‌ها نشان از شواهدی هست که در گیرنده DRD4 نشان دهنده نقش این ژن در اختلالات خلقی است (نی من و همکاران، 2011). لویز - لئون در تحقیقات انجام شده در سال 2005 در مورد گیرنده DRD4، تفاوت معنی‌داری بین بیماران و گروه کنترل مشاهده کرد (لویز - لئون و همکاران، 2005). همچنین در تحقیقاتی ارتباط بین پلی مورفیسم DRD4 و اسکیزوفرنی و اعتیاد به هروئین و افسردگی انجام شد، ارتباط بین DRD4 و اسکیزوفرنی و اعتیاد به هروئین وجود داشت اما بین افسردگی و DRD4 ارتباط معنی‌داری به‌دست نیامد (لی و همکاران، 2010). در مطالعه

قابل‌توجهی در جسم مخطط دارای اتصالات اندک در مقایسه با گروه کنترل است مشاهده شده است (میکائیل تایگر و همکاران 2020).

فرضیه جالب دیگر حاکی از آن است که آنهدونیا مشاهده شده در بیماران افسرده به کاهش حساسیت گیرنده‌های D3\D2 در ناحیه پس سیناپسی لیمبیک مغز مربوط است که این وظیفه تاثیر تقویت‌کنندگی درمان دارویی افسردگی را در بلندمدت در افزایش حساسیت گیرنده‌های دوپامین DRD3 نشان می‌دهد (ویلنر، 1997). چنانچه در بررسی اثرات درمان با داروی پرامیپکزول¹ عملکرد دوپامین در مزولیمبیک که در بیماران افسرده کاهش گیرنده DRD3 را نشان می‌داد بعد از درمان افزایش یافته بود که احتمالاً نشان از پاسخ مثبت به درمان دوپامینرژیک است (الکسیس ویتون و همکاران، 2020).

تحقیقات انجام شده در سال‌های اخیر بر روی rs2399496، واقع در ژن DRD3 بین بیماران مبتلا به MDD و افراد سالم تفاوت معنی‌داری نشان داد، همچنین بیماران مبتلا به MDD نیز با نیکوتین همبودی² بالایی داشتند (کورهونن و همکاران، 2014). در یک رژیم کنترل شده دو سو کور با کنترل دارونما، 46 فرد افسرده و 43 فرد سالم انتخاب شدند. افراد افسرده برای دریافت دارونما یا دوز کم (50 میلی گرم) و آنتاگونیست DRD2/DRD3 به‌طور تصادفی انتخاب شدند که این امر اثر

1. Pramipexole
2. Comorbidity

درمان افسردگی مقاوم دارند. سیستم انتقال دهنده دوپامین که اخیراً مشخص شده است، به‌خصوص گیرنده‌های DRD1 و DRD2 ممکن است هدف داروهای ضد افسردگی جدید باشد (وانگ و لی، 2012). نتایج به‌عنوان شواهدی مبنی بر دخالت عوامل ژنتیکی در علت افسردگی است. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که گیرنده‌های دوپامینرژیک DRD3 به افسردگی کمک می‌کند و می‌تواند عامل خطر ابتلا به افسردگی باشد. براساس بررسی‌ها، گیرنده‌های دوپامینرژیک DRD3 یک نشانگر برای شناسایی افراد مستعد افسردگی است و ممکن است به‌عنوان اهداف درمانی مورد استفاده قرار گیرد. نوروترانسمیترهایی که اخیراً شناسایی شده به‌ویژه گیرنده‌های DRD1 و DRD2 ممکن است از اهداف داروهای ضد افسردگی جدید باشد (یینگ چنگ و همکاران 2012).

دیگری ارتباط بین سوء مصرف ماری جوانا و افسردگی مورد بررسی قرار گرفت که در آن ژن DRD4 و سوء مصرف ماری جوانا و بیماری افسردگی ارتباط وجود داشت (لئوناردو و همکاران، 2013). یافته‌های تحقیق نشان می‌دهد که تغییر در گیرنده‌های انتقال دهنده عصبی دوپامین ((DA در آمیگدال از موارد مرتبط با افسردگی اساسی است. در اندازه‌گیری مقدار DRD1، DRD2، DRD4 در mRNA بیشتر از DRD3، DRD5 بود و در هسته اصلی مقدار D1، D2 و D4 در mRNA بیماران مبتلا به افسردگی (اقدام به خودکشی) به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (تنگ و همکاران، 1994). بر اساس این مطالعه، ارتباط بین DRD4 و افسردگی ضد و نقیض است.

داروهای ضد افسردگی کنونی معمولاً سیستم‌های فرستنده سروتونین و نوراپی نفرین را هدف قرار می‌دهند. این داروها معمولاً مؤثر هستند و در بسیاری از بیماران محدودیتی در

منابع

- بنجامین، سادوک. ؛ سامون، احمد. ؛ و ویرجینیا سادوک. دستنامه روانپزشکی بالینی ویرایش ششم (2019). ترجمه: رضایی فرزین. تهران. انتشارات ارجمند.
- Alexis, E. ; Whitton, Jenna M. ; Reinen, Mark. ; Slifstein, Yuen-Siang. ; Ang, Patrick. J. ; McGrath, DanV. ; Iosifescu, AnissaAbi-Dargham, DiegoA. & Pizzagalli, FranklinR Schneier (2020). «Baseline Reward Processing and Ventrostriatal Dopamine Function Are Associated With Pramipexole Response in Depression». *BrainJournal of Neurology*, Volume 143, Issue 2, Pages 701–710.
- American Psychiatric Association (2014). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Beck, AT. ; Ward, CH. ; Mendelson. ; M, Mock, J. & Erbaugh J (1961). «An inventory for measuring depression». *Arch Gen Psychiatry*, 4: 561-571.
- Beck, AT. ; Beck, R. & Kovacs, M (1975). *Classification of*

- suicidal behaviors: I. Quantifying.*
- Bowirrat, A. & Oscar-Berman, M (2005). «Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome». *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet*, 132B: 29–37.
- Contreras, F. ; Fouillieux, C. ; Bolívar, A. ; Simonovis, N. ; Hernandez-Hernandez R. ; Armas-Hernandez M. & Velasco M (2002). «Dopamine, hypertension and obesity». *J Hum Hypertens*, 16: 13–7.
- Danna, C. L. & Elmer, G. I (2010). «Disruption of conditioned reward association by typical and atypical antipsychotics». *PharmacolBiochemBehav*, 96: 40-47.
- Dannowski, U. ; Domschke, K. ; Birosova, E. ; Lawford, B. ; Young, R. ; Voisey J. & et al (2013). «Dopamine D3 receptor gene variation: impact on electroconvulsive therapy response and ventral striatum responsiveness in depression». *International Journal of Neuropsychopharmacol*, 16(7):1443-1459.
- Dunlop, BW. & Nemeroff, CB (2007). «The role of dopamine in the pathophysiology of depression». *Arch Gen Psychiatry*, 64: 327–337.
- Eleni, Pitsillou. ; Sarah, M. Bresnehan. ; Evan. A. ; Kagarakis, Stevano. J. ; Wijoyo, 14. ; Julia Liang, Andrew, Hung. & Tom. C. Karagiannis. «The Cellular and Molecular Basis of Major Depressive Disorder: Towards a Unified Model for Am». *J. Psychiatry*, 132: 285-287.
- Understanding(2020). *Clinical Depression Molecular Biology Report*; 47(1):753-770.
- Fan, M. ; Liu, B. ; Jiang, T. ; Jiang, X. ; Zhao, H. & Zhang J (2010). «Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders». *Psychiatry Genet*, 20: 1-7.
- Fitzgerald, PB. ; Laird, AR. ; Maller, J. & Daskalakis ZJ (2008). «A meta-analytic study of changes in brain activation in depression». *Hum Brain Mapp*, 29: 683–695.
- Flint, J. & Kendler, KS (2014). *The Genetics of Major Depression neuron*, 81:484-503.
- G Zalsman, A. ; Frisch, R. ; Lewis, E.; Michaelovsky, H. ; Hermesh, L. ; Sher, E. ; Nahshoni, L. ; Wolovik, S. ; Tyano, A. ; Apter, R & Weizman, A (2004). «Weizman DRD4 receptor gene exon III polymorphism in inpatient suicidal adolescents». *Journal of Neural Transmission*. Volume 111, pages, 1593–1603.
- Gershon, A. A. ; Vishne, T. & Grunhaus L (2007). «Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response». *Biol Psychiatry*, 61: 145–153.
- Hahn, T. ; Heinzl, S. ; Dresler, T. ; Plichta, MM. ; Renner, TJ. ; Markulin, F.& et al (2011). «Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype». *Hum Brain Mapp*, 32: 1557-1565.
- Hamidovic, A. ; Dlugos, A. ; Skol, A. ; Palmer, A. A. & de-Wit H (2009).

- «Evaluation of genetic variability in the dopamine receptor D2 in relation to behavioral inhibition and impulsivity/sensation seeking: an exploratory study with d-amphetamine in healthy participants». *Exp Clin Psychopharmacol*, 17: 374-383.
- Horvitz, J. C (2009). «Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events». *Neuroscience*, 96: 651-656.
- J, H. Lai. ; Y, S Zhu. ; Z, H. Huo. ; R, F. Sun. ; B, Yu. ; Y, P. Wang. ; Z, Q Chai. & S, B Li (2010). «Association study of polymorphisms in the promoter region of DRD4 with schizophrenia, depression, and heroin addiction». *Brain Journal of Neurology* 4, 1359:227-32.
- Jonathan, F. & Kenneth, SK (2014). «The Genetics of Major Depression». *Neuron*, 81: 484-503.
- Josefsson, A. ; Vikstrom, J. ; Bladh, M. ; Sydsjo, G (2018). «Major depressive disorder in women and risk for future generations: population-based three-generation study». *BJPsych Open*, 1-8.
- Kobiella, A. ; Vollstadt-Klein, S. ; Buhler, M. ; Graf, C. ; Buchholz, H. G. ; Bernow N & et al (2010). «Human dopamine receptor D2/D3 availability predicts amygdala reactivity to unpleasant stimuli». *Hum Brain Mapp*, 31: 716-726.
- Koks, S. ; Nikopousios, T. ; Koido, K. ; Maron, E. ; Altmae, S. ; Heinaste, E. & et al (2006). «Analysis of SNP profiles in patients with major depressive disorder». *International Journal Neuropsychopharmacol*, 9: 167-174.
- Korhonen, T. ; Loukola, A. ; Wedenoja, J. ; Nyman, E. ; Latvala A. & et al (2014). «Role of Nicotine Dependence in the Association between the Dopamine Receptor Gene DRD3 and Major Depressive Disorder». *Plos one*, 9(6): e98199.
- Lammers, CH. ; Diaz, J. ; Schwartz JC. & Sokoloff, P (2000). «Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments». *Mol Psychiatry*, 5: 378-388.
- Leonardo, B. ; Jamie, V. & Kia, A (2013). «Dopamine Receptor (D4) Polymorphism Is Related to Comorbidity Between Marijuana Abuse and Depression». *Addictive Behaviors*, 38(10): 2555-2562.
- Levinson, DF (2006). «The genetics of depression: a review». *Biol Psychiatry*, 60: 84-92.
- Lopez-Leon, S. ; Croes, EA. ; Sayed-Tabatabaei, FA. ; Claes, S. ; Van Broeckhoven, C. & et al (2005). «The dopamine D4 receptor gene 48-base-pair-repeat polymorphism and mood disorders: a meta-analysis». *Biol Psychiatry*, 57: 999-1003.
- Lopez-Leon, S. ; Janssens, AC. ; Gonzalez-Zuloeta, LaddAM. ; Del-Favero, J. ; Claes, SJ. ; Oostra, BA. & et al (2008). «Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder». *Mol Psychiatry*, 13: 772-785.
- Marijeanh, R. ; Sanjay, JM. & Dennis SC (2009). «Neurobiological mechanisms in

- major depressive disorder». *CMAJ*, 180: 40-61.
- Matsumoto, M. ; Hidaka, K. ; Tada, S. ; Tasaki, Y. & Yamaguchi, T (1995). «Full-length cDNA cloning and distribution of human dopamine D4 receptor». *MolBrain Res*, 29: 157–162.
- Mei, H. ; Hong, Y. ; Zhao-Xia, D. ; Wei, Q. ; Hai-Yan, G. ; Zheng-Li, F. & et al (2013). «Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population». *Internatoinal Journal Clin Exp Pathol*, 6:1142-1149.
- Mikael, Tiger. ; Jonas, Svensson. ; Benny, Liberg. ; Tomoyuki, Saijo. ; Martin, Schain. ;Christer, Halldin. ; Lars Farde. & Johan Lundberg (2020). «[11C] Raclopride positron emission tomography study of dopamine-D2/3 receptor binding in patients with severe major depressive episodes before and after electroconvulsive therapy and compared to control subjects». *PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences*, Volume74, Issue4 Pages 263-269.
- Mizrahi, R. ; Rusjan, P. ; Agid, O. ; Graff, A. ; Mamo, DC. ; Zipursky RB. & Kapur S (2007). «Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D2 receptors: a PET study in schizophrenia». *Am J Psychiatry*, 164: 630-637.
- NCBI. DRD1 dopamine receptor D1 (2020). *Homo sapiens (human)*. Gene ID: 1812, updated on 13-Jul.
- NCBI. DRD2 dopamine receptor D2 (2020). *Homo sapiens (human)*. Gene ID: 1813, updated on 13-Jul.
- NCBI. DRD3 dopamine receptor D3 (2020). *Homo sapiens (human)*. Gene ID: 1814, updated on 13-Jul.
- NCBI. DRD4 dopamine receptor D4 (2020). *Homo sapiens (human)*. Gene ID: 1815, updated on 13-Jul.
- NCBI. DRD5 dopamine receptor D5 (2020). *Homo sapiens (human)*] Gene ID: 1816, updated on 13-Jul.
- Nyman, ES. ; Sulkava, S. ; Soronen, P. ; Miettunen, J. ; Loukola, A. & et al (2011). «Interaction of early environment, gender and genes of monoamineneurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based finnish birth cohort». *bmj open*,1(1):1-13.
- Roe, A. ; Roselinde, H. K. ; Daniel, G. D, Miranda, B. ; Franziska, G. ; David, P. O. ; Gordana, V. & Diego, A. P (2017). «Dopaminergic enhancement of striatal response to reward in major depression». *Am J Psychiatry*, 174(4): 378–386.
- Ronise, M. ; Janaina Barbiero, S. ; Raisa, W. ; Gradowski ,SB. ; Marcelo, MS. ; LimaClaudio, DC. & et al (2014). «Induction of depressive-like behavior by intranigral 6-OHDA is directly correlated with deficits in striatal dopamine and hippocampal serotonin». *Behavioural Brain Research*, 259: 70–77.
- Sullivan, PF. ; Neale, MC. ; Kendler. & KS (2000). «Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis». *American Journal Psychiatry*, 157: 1552–1562.
- Szczypinski, J. J. & Gola, M (2018). «Dopamine dysregulation hypothesis:

- the common basis for motivational anhedonia in major depressive disorder and schizophrenia?». *Reviews Neurosciences*. 25, 29(7): 727-744.
- Talati, A. ; Weissman, M. M. & Hamilton, SP (2013). «Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression». *Philosophical Transactions of the royal society*, 368:1-10.
- Tang, L. ; Todd, RD. ; Heller, A. & O'Malley KL (1994). «Pharmacological and functional characterization of D2, D3 and D4 dopamine receptors in fibroblast and dopaminergic cell lines». *J PharmacolExpTher*, 268: 495-502.
- Williams, LM. ; Gatt, JM. ; Grieve, SM. ;Dobson-Stone, C. ; Paul, RH. ; Gordon, E. & Schofield PR (2010). «COMT Val (108/158) Met polymorphism effects on emotional brain function and negativity bias». *Neuroimage*, 53: 918-925.
- Willner,P (1997). «The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action». *IntClinPsychopharmacol*, 12 (Suppl 3): S7-S14.
- Wong, AH. & Liu, F (2012). «Uncoupling the dopamine D1-D2 receptor complex: a novel target for antidepressant treatment». *ClinPharmacolTher*, 91(2): 298-302.

