

Thesis Title	Relationship of Nucleotide Polymorphism at rs 1800497 Position in Dopamine D2 Receptor Gene Region with the Severity of Alcohol Dependence	
Author	Miss Pitsinee Inthi	
Degree	Master of Science (Toxicology)	
Thesis Advisory Committee	Professor Tanin Bhoopat, M.D.	Advisor
	Professor Manit Srisuraphanont, M.D.	Co-advisor
	Professor Lertlakhana Bhoopat, M.D.	Co-advisor
	Assistant Professor Surinporn Likhitsathian, M.D.	Co-advisor

ABSTRACT

Alcohol dependence is a complex disorder that influenced by genetic and environmental factors. The result of many studies showed that genetic predisposition may play an important role in the alcohol dependence development. Many studies found that the rs 1800497 C/T *TaqI* SNP (single nucleotide polymorphism) located in exon 8 of Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 gene (*ANKK1*) adjacent to Dopamine D2 receptor gene (*DRD2*) may associate with susceptibility and severity of alcohol dependence. The SNP at this site causes an amino acid substitution in the 11th ankyrin repeat that may affect the structural integrity and substrate binding specificity. The *ANKK1* may be involved in dopamine pathways through signal

transduction. This mechanism may describe the association between *TaqI* A site and addictive behavior. The SNP can be detected using Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) technique. The relationship between allelic status and alcohol dependence was investigated in 90 Thai subjects that were separated into three groups i.e. moderate dependence, severe dependence and controls by using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Thai version 5.0.0 and Severity of Alcohol Dependence Questionnaires (SADQ). No significant difference was found in percentage of C/T SNP alleles and genotypes among three groups ($p = 0.224$ and 0.435 respectively). The Odd Ratio (OR) of A1+/A1- allele in moderate/ control group was similar (OR = 1.0). Also, the percentage of TT genotype in severe dependence was slightly different compared to moderate group ($p = 0.067$). In conclusion, *TaqI* A polymorphism may slightly affect the severity of dependence, environmental factors however have much influence for the susceptibility and severity of alcohol dependence.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ความสัมพันธ์ของภาวะพหุสัญญาณของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่ง rs 1800497 ในบริเวณยีนตัวรับโดปามีน ชนิดที่ 2 กับความรุนแรงของการติดสุรา

ผู้เขียน นางสาวพิชญ์สินี อินดิ
ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ศ. นพ. ธานินทร์ ภูพัฒน์	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ศ. นพ. มานิต ศรีสุรภานนท์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
ศ. พญ. เลิศลักษณ์ ภูพัฒน์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
ผศ. พญ. สุรินทร์พร ลิขิตเสถียร	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

เป็นที่ยอมรับว่าโรคติดสุราเรื้อรังส่วนหนึ่งมีผลมาจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมร่วมกัน จากการศึกษาพบว่าพันธุกรรมมีความเกี่ยวข้องต่อการพัฒนาของโรคติดสุราเรื้อรัง จากการศึกษาพบว่าการเกิดความผันแปรของลำดับนิวคลีโอไทด์หรือภาวะพหุสัญญาณในตำแหน่ง rs 1800497 C/T *TaqI* A บน exon ที่ 8 ของยีน Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 gene (*ANKK1*) ซึ่งอยู่ติดกับยีนตัวรับโดปามีน ชนิดที่ 2 อาจเกี่ยวข้องกับความไวและความรุนแรงของการติดสุรา ซึ่งการเกิดพหุสัญญาณที่ตำแหน่งดังกล่าวทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของลำดับกรดอะมิโนบนโปรตีน ankyrin repeat ในลำดับซ้ำที่ 11 ซึ่งส่งผลต่อโครงสร้างของโปรตีนและความจำเพาะต่อการจับกับ substrate โดยยีน *ANKK1* อาจเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณประสาทของสารโดปามีน ซึ่งกลไกดังกล่าวอาจใช้อธิบายความสัมพันธ์ของพหุสัญญาณในตำแหน่งดังกล่าวต่อการติดสารเสพติดได้ โดยทำการพัฒนาวิธีตรวจตำแหน่งดังกล่าวด้วยเทคนิค Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) ในส่วนที่สอง ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของลักษณะของอัลลีลที่ส่งผลต่อการติดสุราในอาสาสมัครจำนวน 90 คนซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่มๆละ 30 คน ได้แก่ กลุ่มติดสุราปานกลาง, กลุ่มติดสุรารุนแรง และกลุ่มควบคุม โดยทำการคัดกรองภาวะติดสุราด้วยแบบสอบถาม Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) ฉบับภาษาไทย 5.0.0 ในกลุ่มติดสุราจะทำการวัดระดับความรุนแรงของการติดสุราด้วยแบบสอบถาม Severity of

Alcohol Dependence Questionnaires (SADQ) ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของร้อยละของ C/T อัลลีลและจีโนไทป์ใน 3 กลุ่มตัวอย่าง ($p = 0.224$ และ 0.435 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราส่วนของ A1+/ A1- อัลลีลระหว่างกลุ่มติดสุราปานกลางกับกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน ($OR = 1.0$) นอกจากนี้การเปรียบเทียบร้อยละของจีโนไทป์ TT ระหว่างกลุ่มติดสุรารุนแรงกับกลุ่มติดสุราปานกลางพบว่ามีนัยสำคัญแตกต่างกันเล็กน้อย ($p = 0.067$) สามารถสรุปได้ว่าภาวะพหุสัณฐานในตำแหน่ง *TaqI* A (rs 1800497) อาจส่งผลต่อความรุนแรงของโรคเพียงเล็กน้อย โดยสิ่งแวดล้อมอาจเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อความไวและความรุนแรงของการติดสุรา

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved