Risicogenen voor alcoholafhankelijkheid verlagen de gevoeligheid voor dopamine

Waarom dit onderzoek? De prevalentie van alcoholafhankelijkheid in Nederland is ongeveer 1%. Het risico op alcoholafhankelijkheid wordt voor ongeveer 60% bepaald door erfelijke factoren. Ondanks deze hoge mate van erfelijkheid is onbekend welke genen en achterliggende mechanismen hierbij betrokken zijn.

Onderzoeksvraag Wat is het effect van risicogenen voor alcoholafhankelijkheid op de gevoeligheid voor de neurotransmitter dopamine? Hierbij hadden wij als hypothesen dat alcoholafhankelijke patiënten een verminderde gevoeligheid hebben voor dopamine (indicatie voor verstoorde beloningsfunctie) en dat deze verminderde gevoeligheid voor dopamine deels wordt bepaald door variatie in de dopaminegerelateerde genen *COMT* en *DRD2* (respectievelijk coderend voor het enzym catechol-O-methyltransferase en de dopamine D_2-receptor).

Hoe werd dit onderzocht? In een farmacogenetische patiëntcontrolestudie werden 110 patiënten met een alcoholafhankelijkheid vergeleken met 99 voor leeftijd en opleidingsniveau gematchte proefpersonen zonder alcoholprobleem. Alle patiënten waren opgenomen voor detoxificatie en ten minste 30 dagen abstinent ten tijde van de metingen. Na subcutane toediening van de dopamineagonist apomorfine (dosering 0,005 mg/kg) werd de gevoeligheid voor dopamine op twee manieren gemeten. Dit deden wij door de stijging van de concentratie groeihormoon in plasma te meten en door het effect op een cognitieve inhibitietaak te meten (de zogenaamde AX *continuous performance task*).

Belangrijkste resultaten Patiënten met alcoholafhankelijkheid hadden een lagere dopaminegevoeligheid dan de controlegroep op beide uitkomstmaten. Dopaminegevoeligheid werd in beide groepen gedeeltelijk bepaald door variatie in de *COMT*-Val158Met- (valine-methioninesubstitutie) en *DRD2*-Taq1A-genotypen. Variatie in het *COMT*-Val158Met-genotype, dat codeert voor een eiwit dat in de prefrontale cortex dopamine afbreekt, hing specifiek samen met dopaminegevoeligheid gemeten met de cognitieve taak. Variatie in het *DRD2*-Taq1A-genotype hing specifiek samen met de hormonale dopaminegevoeligheid. De *COMT*-Val-158Met- en *DRD2*-Taq1A-genotypen voorspelden wel de dopaminegevoeligheid, maar niet de alcoholafhankelijkheid in de onderzochte groep.

Consequenties voor de toekomst Risicogenen voor alchoholafhankelijkheid verlagen de gevoeligheid voor dopamine. De onderzochte risicogenen blijken aan te grijpen op verschillende do-

pamine circuits. Het *COMT*-Val158Met-genotype beïnvloedde de dopaminefunctie in de prefrontale cortex en het *DRD2*-Taq1A-genotype had invloed in de middenhersenen (neuro-infundibulum). Dit zou kunnen betekenen dat een in aanleg bepaalde verminderde dopaminefunctie mensen kwetsbaar maakt voor het ontstaan van alcoholafhankelijkheid, via verschillende mechanismen: verminderde inhibitie en gedragscontrole gerelateerd aan variatie in *COMT*-Val159Met-genotype en verminderde beloningsfunctie gerelateerd aan variatie in *DRD2*-Taq1A-genotype.

LITERATUUR

Schellekens AF, Franke B, Ellenbroek B, Cools A, de Jong CA, Buitelaar JK, Verkes RJ. Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. Arch Gen Psychiatry. 2012; 69: 339-48.

AUTEUR

ARNT SCHELLEKENS
E-mail: a.f.a.schellekens@psy.umcn.nl