



## DERLEME / REVIEW

DOI: 10.4274/tjcamh.galenos.2021.83007

Turk J Child Adolesc Ment Health 2024;31(1):1-15

# Çocuk ve Ergen Alkol-Madde Kullanım Sorunlarının Genetik Yönü

## Genetic Aspects of Child and Adolescent Alcohol-Substance Use Problems

© Caner Mutlu<sup>1</sup>, © Cansu Gerçek<sup>2</sup>, © Fevzi Tuna Ocakoğlu<sup>3</sup>, © Gül Karaçetin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Moodist Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Yedikule Surp Pırgıç Ermeni Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Çocuk-ergen alkol-madde kullanım bozukluğunda (MKB) genetik etkiler, genel olarak yaş, cinsiyet, özgül madde ve kullanım evresinden etkilenmektedir. Alkol-madde kullanımında genetik etki, yaş ve kullanım evresi ilerledikçe artmaktadır. Çocuk ve ergenlerde, çevresel etkilerin daha belirgin olması nedeniyle, genetik çalışmalar daha çok gen-çevre etkileşimleri çerçevesinde yapılmaktadır. Hiçbir genetik analiz yöntemi, varyansı yeterince açıklamamaktadır, dolayısıyla ergenlik döneminde genetik etkinin fenotipik varyansı açıklaması düşüktür. Genetik çalışmalar, çocuk ve ergen MKB ile ilgili daha çok tütün/nikotin, alkol ve esrar üzerine odaklanmıştır. Daha sık olarak dopaminerjik (*DRD2*, *DRD4*), serotonerjik (*5-HTTLPR*), GABAerjik (*GABRA2*, *SLC6A1*; *GABRA6*), oksitosin, opioid (*OPRM1*), ve nikotinik reseptör (*CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4*) sistemleri incelenmiştir. Ergenlerde madde kullanımına başlama için yenilik arama ve risk alma, düzenli ve/veya yoğun kullanım için maddelerin önel etkileri, kötüye kullanım ve/veya bağımlılık için madde metabolizması ile ilişkili genler daha fazla rol oynayabilir. Genetik açıdan yüksek riskli grup olarak aile öyküsü ve/veya çevresel risk faktörü ile birlikte riskli gen polimorfizmlerinden herhangi birine sahip ergenler akla gelmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Alkol, madde, bağımlılık, genetik, ergenlik

### ABSTRACT

Genetic effects in child-adolescent drug use dependence are generally affected by age, gender, specific drug and stage of use. The genetic effect in alcohol-drug use increases with increasing age and the stage of use. In children and adolescents, genetic studies are mostly carried out within the framework of gene-environment interactions, because environmental effects are more evident. No genetic analysis method adequately explains the variance, so the explanation of the phenotypic variance by the genetic effect during adolescence is low. Genetic studies related to alcohol-drug use disorders in children and adolescents focused more on tobacco/nicotine, alcohol and cannabis. Dopaminergic (*DRD2*, *DRD4*), serotonergic (*5-HTTLPR*), GABAergic (*GABRA2*, *SLC6A1*; *GABRA6*), oxytocin, opioid (*OPRM1*) and nicotinic receptor systems (*CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4*) have been studied more frequently. In adolescents, genes associated with drug metabolism may play a greater role for abuse and/or addiction, while subjective effects of drugs may be important for regular and/or intensive use and novelty seeking/risk taking in initiation. Adolescents with any family history and/or environmental risk factor along with any of the risk gene polymorphisms should be considered as a genetically high risk group.

**Keywords:** Alcohol, substance, addiction, genetics, adolescence

## Giriş

Çocuk ve ergenlerde alkol-madde kullanımı, genel olarak erken-orta ergenlikte başlar, geç ergenlikte düzenli ve sorunlu kullanıma ilerler ve erken erişkinlikte alkol-madde kullanım bozukluğuna (MKB) dönüşür. Ergenlik, fizyolojik, bilişsel, çevresel ve sosyal alanlarda oluşan değişiklikler sonucunda MKB açısından gelişimsel olarak riskli bir dönemdir.<sup>1</sup> Başlangıç yaşı ve ergenlik döneminin gelişimsel yatkınlığı göz önüne alındığında, bu yaş grubunda genetik açıdan yüksek riskli grubu

belirlemek önemlidir. Bu çalışma sadece çocuk ve ergenlerde madde kullanımı ve/veya kullanım bozukluğuna odaklanan PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) ve Google Akademik (<https://scholar.google.com/>) veri tabanlarında bulunan genetik çalışmaları kapsamaktadır. Bu konudaki bilimsel içeriğin yoğunluğu göz önüne alındığında, ebeveyn alkol-madde kullanımının intrauterin dönemden itibaren çocuklarının alkol-madde kullanımına epigenetik etkisi kapsam dışında bırakılmıştır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Fevzi Tuna Ocakoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Tel.:** +90 545 302 60 01 **E-posta:** dr.tunaocakoglu@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-1958-6120

**Geliş Tarihi/Received:** 16.01.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.05.2021

Copyright © 2024 Yazar. Türkiye Çocuk ve Gençlik Psikiyatrisi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.



## **Çocuk ve Ergenlerde Madde Kullanım Bozukluğunda Genetik Etki ve Kalıtılabilirlik**

Aile, ikiz ve evlat edinme çalışmaları, madde kullanım evrelerinde (başlama, düzenli kullanım, yoğun kullanım, MKB) güçlü genetik ve çevresel risk faktörlerinin varlığına işaret etmektedir.<sup>1,2</sup> Genler, nöral yapı özellikleri, mizaç ve davranış sorunları, doğrudan ya da çevresel faktörler ile etkileşimleri aracılığı ile kullanım evrelerini etkilemektedir.<sup>2</sup> Gelişimsel pencereden bakıldığında, yaş arttıkça ve/veya kullanım evreleri ilerledikçe genetik faktörlerin etkisi artarken, çevresel faktörlerin etkisi azalır.<sup>3</sup> Madde kullanımının ergenlik yılları boyunca doğrusal olarak arttığı, ancak genetik ve paylaşılan ve paylaşılmayan çevresel faktörlerin 13 ile 17 yaş arasındaki madde kullanımındaki artışı kısmen açıkladığı ortaya konulmuştur.<sup>4</sup> Madde kullanımına başlama ve erken kullanım özellikleri hemen hemen çevresel faktörlerin etkisinde iken daha sonraki kullanım düzeyleri güçlü bir şekilde genetik faktörlerin etkisindedir.<sup>2-5</sup> MKB'ye hem genel hem de özgül süreçlerin katkısı olmaktadır. Ergen MKB riski üzerinde genetik katkı, daha çok genel düzeyde olup yaşla birlikte bu düzey azalmakta ve daha özgül (maddeye özgül) olma eğilimi artmaktadır. MKB riski, madde kullanımına başlamadan önce artmış dışa yönelim psikopatolojileri ve düşük öz-kontrol oluşturan kişilik özellikleri ile ortaya çıkmaktadır. MKB riskine katkıda bulunan genetik faktörler, çok küçük fenotipik etkilerle çok sayıda görünmektedir ve bu da tanımlanmalarını zorlaştırmaktadır.<sup>6</sup> Kullanılan maddelerde genetik faktörlere atfedilen varyans oranı, ergenlik döneminde cinsiyete bakılmaksızın artmaktadır. Genetik etkide erken ergenlik döneminde belirgin bir cinsiyet etkisi gözlenmez iken, orta-geç ergenlikte erkekler lehine bir artma söz konusudur.<sup>7</sup>

MKB'nin altında yatan genetik mekanizmalar son derece karmaşık olup tüm maddeler için kalıtılabilirlik oranı yaklaşık %50.0'dır. Maddeler arası kısmi kalıtım farklılıkları, maddelerin mezolimbik dopaminerjik sistemi uyarma etkinliği ile ilişkili olabilir. Bugüne kadarki çalışmalarda sadece küçük bir genetik varyasyon kümesi saptanabilmiştir. Bireysel değişkenlikteki genetik ve çevresel etkenlere bağlanamayan faktörlerin biyolojik temeli henüz bilinmemekte fakat gelişim sürecindeki rastgele olaylara bağlı olabileceği belirtilmektedir.<sup>8</sup> Kullanılan madde sınıfları arasında ve MKB ile dışa yönelim bozuklukları [dürtüsellik, davranım bozukluğu, antisosyal davranış (ASD)] arasında örtüşen genetik etki tanımlanmaktadır. Ergen madde kullanımındaki genetik etkiler, dışa yönelim sorunlarını etkileme yoluyla da ortaya çıkabilir.<sup>1</sup> ASD ile madde kullanımı (alkol, sigara, esrar) arasındaki genetik ilişkiyi değerlendiren bir meta-analizde, ASD ile günlük sigara ve yaşam boyu esrar kullanımı arasında genetik korelasyon gözlenirken, ASD ile haftalık alkol alımı arasında ilişki bulunmamıştır.<sup>9</sup>

Erken ergenlikte, alkol-madde kullanımı üzerinde genetik faktörlerin etkisi ya çok azdır ya da hiç yoktur. Monozigot (MZ) ve dizigot (DZ) ikizler arasında madde kullanım farkı, kafein için 9, sigara için 13-15, alkol için 14-15, esrar için 14 yaşlarında genel olarak benzer olup genç erişkinlik çağına doğru MZ lehine belirgin artmaktadır. Genetik etkinin ortaya çıktığı yaşlar, kafein, sigara, alkol, esrar kullanımı için sırasıyla 9, 15, 15 ve 16

olarak saptanmış olup genetik etkiler kafein için 13-14 yaşına kadar artarken, sigara, alkol ve esrar için genç erişkinlik çağına kadar artmaktadır.<sup>10</sup> Waaktaar ve ark.<sup>11</sup>, alkol-madde kullanım sorunları için genetik riskin 12 yaş kadar erken görülebileceğini bildirmiştir. Ergenlik dönemindeki genetik etki, yasal bir maddenin kötüye kullanımı üzerinde yasa dışı maddelerin kötüye kullanımı üzerindeki etkiye göre daha fazla bulunmuştur.<sup>7</sup> Ergen alkol-madde kullanım sorunları üzerindeki genetik etkinin, alkol, esrar ve diğer yasal olmayan maddelerin başlanması, kullanımı ve problemlili kullanımı üzerinde orta derece, alkol-madde başlama ve kullanımdan ziyade sorunlu kullanımda daha fazla, yasal olmayan diğer maddelere göre esrar kullanımına başlamada daha yüksek, alkol ve herhangi bir maddenin birlikte kullanımında daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Ergen alkol-madde kullanım sorunlarında kalıtılabilirlik, ergenlik boyunca genel madde kullanımı için %57,0<sup>11</sup> iken, MKB için %40,0-60,0<sup>13</sup> olarak bildirilmektedir. Bir çalışmada erkeklerde ve kızlarda kalıtılabilirlik sırasıyla, 11 yaşında %10,0 ve %12,0, 14 yaşında %53,0 ve %24,0, 17 yaşında %66,0 ve %41,0 olarak saptanmıştır.<sup>7</sup> Genel olarak, madde kullanımının ergenlik boyunca her yaşta yüksek oranda kalıtsal olup, 12-14 yaşlarındaki genel madde kullanımı üzerindeki genetik etkilerin 4 yıl sonra da halen devam ettiği söylenebilir.<sup>11</sup>

Ergenlikte maddeye özgü genetik etkiler ele alındığında, çalışmalar arası farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Kalıtılabilirlik, alkol kullanımı için %23,0<sup>14</sup> ve %73,0<sup>11</sup> alkol entoksikasyonu için 13-14, 16-17 ve 19-20 yaşlarında sırasıyla %55,0, %44,0, %58,0, sorunlu alkol kullanımı için ise %84,0 olarak bildirilmiştir.<sup>14</sup> Ergenlerde tanımlanan üç gelişimsel alkol kullanım örüntüsü [düşük (%15,1), erken-başlangıç (%8,2), ve normatif artma (%76,7)] için genetik etkiler, sırasıyla %27,6, %34,7 ve %37,7 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> Sorunlu alkol kullanımında genel olarak çevresel faktörlerin,<sup>16</sup> alkol kullanım bozukluklarında (AKB) ise genetik etkilerin göreceli olarak daha baskın olduğunu bildiren gözden geçirmeler bulunmaktadır.<sup>13</sup>

Sigara/tütün açısından bakıldığında genetik etki, sigara kullanımı için %46,0,<sup>11</sup> tütün kullanımı için %68,0,<sup>14</sup> sorunlu tütün kullanımı için %73,0,<sup>14</sup> 13-14 ve 16-17 yaşlarında sigara kullanımı için sırasıyla %56,0 ve %60,0, 17 yaşındaki tütün kullanımı ve nikotin bağımlılığı için ise %40,0- 60,0 olarak bildirilmiştir. Sigaraya başlama, cinsiyetten bağımsız bir şekilde, erken ergenlikte genetik, paylaşılmış ve paylaşılmamış çevresel faktörler ile, genç erişkinlikte genetik ve paylaşılmamış çevresel faktörler ile, aktif kullanım miktarı ise genç erişkinliğe kadar paylaşılmış ve paylaşılmamış çevresel faktörler ile açıklanmaktadır.<sup>17</sup> İkiz çalışmalarının meta-analizinde, esrar kullanımına başlama ve problemlili kullanımı için kalıtılabilirlik %45,0 olarak bulunmuştur.<sup>18</sup> Erken ergenlikten genç erişkinliğe izlemi içeren bir çalışmada genom-boyu karmaşık özellik analizi (GCTA) ile toplam tek nükleotid polimorfizmi (SNP) etkisinin kalıtsal varyansın %21,0'ini (alkol bağımlılığı), %36,0'sını (nikotin kullanımı/bağımlılığı), %38,0'ini (alkol tüketimi) ve %45,0'ini (madde bağımlılığı) açıklayabileceğini göstermiştir. Davranışsal dizinhibisyon, nikotin kullanımı/bağımlılığı, alkol kullanımı ve bağımlılığı, ve madde kullanımı için kalıtılabilirlik,

%42,0 (alkol tüketimi) - %58,0 (davranışsal dizinhibisyon) arasında değişmektedir. Bu beş değişken arasındaki fenotipik korelasyonlar, büyük ölçüde paylaşılmış genetik etkilerin sonucudur.<sup>19</sup>

Alkol-madde kullanım evrelerinde genetik faktörlerin özellikle erken ergenlik döneminde cinsiyetle etkileşmediği, orta-geç ergenlikte genetik etkinin erkeklerde artabildiği, ancak madde kullanımında ve madde bağımlılığında genetik etkinin kızlarda daha fazla olduğu da bildirilmiştir.<sup>5,7,20</sup> Dolayısıyla alkol-madde kullanımında genetik faktörlere atfedilen varyans oranı artışının, ergenlik döneminde cinsiyetten bağımsız gözlenebileceği düşünülmektedir.<sup>7</sup> Kalıtılabilirlik, sigaraya başlamada cinsiyet farkı göstermemekte iken, tütün kullanımı, sorunlu tütün kullanımı ve esrara başlamada erkeklerle göre kız ergenlerde daha yüksek bulunmuştur.<sup>12,17</sup>

Erişkinleri de kapsayan çok sayıda aile, evlat edinme ve ikiz araştırmalarında kalıtılabilirlik, nikotin bağımlılığı için %33,0-71,0, alkol bağımlılığı için %48,0-66,0, esrar bağımlılığı için %51,0-59,0, kokain kullanım bozuklukları için %42,0-79,0 (kızlarda daha az), opioid bağımlılığı için %23,0-54,0 (erkeklerde daha fazla) olarak bildirilmiştir.<sup>1</sup> Erişkin ikiz çalışmalarını ele alan başka bir gözden geçirmede, bağımlılıklar için ortalama kalıtılabilirlik, kokain (%72,0) için en yüksek halusinojen (%39,0) için en düşük olarak bildirilmiş ve kalıtılabilirlik sırası diğer maddelerde yüksekten düşüğe doğru opiat, kafein, alkol, sigara, sedatif, esrar, stimülan olarak sıralanmıştır.<sup>21</sup>

Çocuk ve ergenlerde alkol-madde kullanım sorunlarında erişkinlere göre kalıtılabilirliğin nispeten düşük olduğu görülmektedir. Aktivite ve kararların otorite figürleri tarafından belirlenmesi ve gelişimsel olarak akran ilişkilerinin ön plana çıkması nedeniyle ergenlerde genetik yatkınlığın yeterince belirgin olmayabilir. Yine de alkol-MKB'lerde genetik faktörler, önemli bir oranda devamlılık göstermektedir.<sup>3,11</sup>

### Genetik Faktörleri Araştırma Yöntemleri

Çocuk ve ergenlerde MKB'de moleküler genetik faktörler, aday gen ilişkilendirme çalışmaları, genom-boyu ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), genom-boyu poligenik skorlar (GPS), GCTA ile belirlenmektedir. Hiçbir yöntem genetik varyansı yeterince açıklamamaktadır.<sup>4</sup> Aday gen ilişkilendirme çalışmaları, GWAS ve GPS ile yapılan çalışmalarda gelişen beyinde genlerin büyük oranda çevresel etkenler tarafından düzenlenmesi nedeniyle madde kullanımı ile ilişkili fenotipik varyansın çok az bir kısmı açıklanabilmektedir.<sup>3,16</sup> Kantitatif genetik ile açıklanan fenotipik varyans ile moleküler yaklaşımlar kullanılarak açıklanan varyans arasındaki tutarsızlık, eksik kalıtım sorunu olarak bilinir. Eksik kalıtımı açıklamada GCTA daha iyi yöntem olup kalan genetik varyans kısmen gen x gen (G x G) veya gen x çevre (G x E) etkileşimlerine bağlı olabilir. Genel olarak, G x E bulguları çevresel faktörlerin ve genetik yapının ergen madde kullanımı üzerinde birleşik etkilerinin tek başlarına etkilerinin toplamından daha çok olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, madde kullanım sorunu olan ergenlerde bazı genetik faktörler tedaviye yanıtta belirleyici olabilmektedir. Bu gen x müdahale

(G x I) etkileşimleri, bazı müdahalelerin neden bazı ergenler için özellikle etkili olduğunu açıklayabilir

G x E etkileşimleri için farklı modeller öne sürülmektedir. Bu modeller, belirli bir genetik varyanta sahip gençlerin uyumsuz bir ortamdan olumsuz etkilenmesi (diyatez-stres modeli), belirli bir genetik varyanta sahip gençlerin uyarlanabilir ortamlardan (örneğin; müdahaleler) olumlu etkilenmesi (avantaj duyarlılık modeli), ve belirli bir genetik varyanta sahip gençlerin her iki tür ortamlarda her iki yönde etkilenme eğilimi olması (farklılaşmış duyarlılık modeli) olarak sıralanabilir. Geleneksel olarak, G x E çalışmaları diyatez-stres modeli çerçevesinde şekillendirilmiştir. G x E etkileşiminin zaman içerisindeki değişimi, gen x çevre x gelişim (G x E x D) etkileşimleri ile değerlendirilmektedir (örneğin; yaş). Bu yöntem, hangi ergen grubunun önleyici müdahalelerden en fazla yararlanabileceğini göstermeye ve ergenlerin tedavi kazanımlarına en açık olabileceği dönemleri saptamaya yardımcı olmaktadır.<sup>4</sup>

Genetik faktörler, endofenotip (nörogenetik/görüntüleme genetiği), ara fenotip (mizaç) ve maddelere duyarlılık açısından da çalışılmaktadır. Maddelere duyarlılık, maddenin ilk vücuda girmesiyle verilen yanıt olarak düşünülebilir. Bu yanıt kalıtsal olup MKB riskini artırabilir veya azaltabilir. Maddelere duyarlılığın, gelecekte MKB'nin en güçlü belirleyicilerinden biri olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup>

### Çocuk ve Ergen Alkol-Madde Kullanım Sorunları ile İlgili Genetik Sonuçlar

Daha önce bahsedilen yöntemlerin kullanıldığı genetik çalışmalar, çocuk-ergen madde kullanımı ve bozukluğu ile ilgili daha çok tütün/nikotin, alkol ve esrar üzerine odaklanmıştır. Ağırıklı olarak dopaminerjik (*DRD2*, *DRD4*), serotonerjik (*5-HTTLPR*), GABAerjik (*GABRA2*, *SLC6A1*; *GABRA6*), oksitosin (*OXTR*), opioid (*OPRM1*), ve nikotinik reseptör (*CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4*) sistemleri incelenmiştir. Çalışmalar, ergenlikte genetik etkinin özgün olmayabileceğini, çevresel faktörlerin buna aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Genler açısından bakıldığında, ergenlerde madde kullanımına başlama için yenilik arama ve risk alma, düzenli ve/veya yoğun kullanım için maddelerin öznel etkileri, kötüye kullanım ve/veya bağımlılık için madde metabolizması ile ilişkili genlerin daha fazla rol oynadığı belirtilmektedir.<sup>22</sup>

### Madde Kullanım Bozukluğu

Dopamin reseptör genleri içinde daha çok *DRD2* ve *DRD4* çalışılmıştır. Psikiyatrik bozukluğu nedeniyle hastanede yatan 104 ergende, *DRD2* TaqI polimorfizmi A1 aleli (rs1800497) ile problemleri madde kullanma davranışı arasında doğrudan bir ilişki olmadığı ancak polimorfizme dürtüsellik eşlik ettiğinde daha şiddetli madde kullanımı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanılı ergenlerde *DRD2* alel durumu ile problemleri madde kullanım şiddeti ilişkisi bulunamamıştır.<sup>23</sup> Yıkıcı davranış bozukluğu (YDB) tanısıyla psikiyatri servisinde yatan 51 ergen arasında, *DRD4* geninin ekzon 3'ünde meydana gelen VNTR

polimorfizminin uzun varyantı (7 veya daha fazla tekrarlı varyant ya da *DRD4L*) taşıyıcılarında, kısa varyantına (6 veya daha az tekrarı olan varyantı ya da *DRD4S*) göre bir MKB tanısı alma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. YDB'leri olan ergenler halihazırda madde kötüye kullanımı için yüksek risk altında olsalar da, mevcut bulgular *DRD4L*'nin bu olasılıkları daha da artırdığını göstermektedir.<sup>24</sup> Psikiyatri servisinde yatan 77 ergende yapılan başka bir çalışmada, *DRD4* geninin herhangi bir madde kötüye kullanımı tanısı veya madde için aşerme ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, *DRD4* polimorfizminin uzun varyantını taşıyanlarda, kısa varyantını taşıyanlara göre, son 6 ayda fiziksel bağımlılık yapan maddeleri (hard drugs) kullanma olasılığının ve ergen içme indeksi puanlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>25</sup> Dopamin D4 reseptör geninin (*DRD4*) 7 tekrarlı aleline sahip ergenlerin, bu alele sahip olmayan ergenlere göre önleyici tedaviye daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.<sup>26</sup>

Ortalama yaşı 11,5 yıl olan 253 çocukta, 5-HTT promoter bölgesinde değişken bir nükleotidin tekrarlayan polimorfizmi (5HTTLPR) S aleli (homozigot ya da heterozigot) varlığında madde kullanımının zaman içerisinde arttığı, yüksek düzeyde destekleyici ebeveyn varlığında bu etkinin azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma ile ebeveyn tutumunun genetik riski iyileştirme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> 5HTTLPR S alelini taşıyan ergenlerin, önleyici müdahale grubuna alınan aynı genetik riske sahip ergenlerden daha yüksek oranda riskli davranış gösterdiğini saptanmıştır.<sup>28</sup>

İki bin beş yüz dört ergende yapılan bir çalışmada, *monoaminoksidad A (MAO-A)* geninin düşük aktiviteli alelinin, yüksek aktiviteli alele göre stresli deneyimlere maruz kalındığında ergenlerde madde kullanımına başlama olasılığını artırdığı, yaşam stresi ile MAO etkileşiminin erkeklerde madde kullanımına başlama riskini artırırken kızlarda artırmadığı bulunmuştur. Ergenlerde *MAO-A* genotipinin düşük aktivite alelinin stresli yaşam olaylarına yanıt verme olasılıklarını artırıp madde kullanımına yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir.<sup>29</sup>

Katekol-O-metil-transferaz (*COMT*) geni, membrana bağlı ve çözünür izoform olmak üzere iki farklı protein izoformunu kodlamaktadır. *COMT*, katekolamin (özellikle dopamin) yıkımında yer alan bir enzim olup val158met mutasyonu ile birçok psikiyatrik hastalık ilişkilidir. *COMT rs4680 Val/Val* genotipi, enzim aktivitesini 3-4 kat artırmakta ve madde kullanıcılarında daha yaygın görülmektedir. Epigenetik olarak ergenlerde *COMT* gen metilasyonu ve madde (sigara, alkol ve esrar) kullanımı arasındaki ilişkiye bakıldığında, membrana bağlı *COMT* promotör metilasyonunun günlük olmayan sigara kullanımı ile ilişkili olup alkol kullanımı ile ilişkili olmadığı, Met/Met genotipine ve membrana bağlı *COMT* promotör bölgesinde yüksek metilasyon oranlarına sahip ergenlerin, Val/Val veya Val/Met genotipine sahip ergenlere göre esrar kullanma olasılığının daha düşük olduğu, çözünür *COMT* metilasyonunun madde kullanımı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.<sup>30</sup>

Beyin-spesifik tip IV neuregulin-1 (*NRG1*) geninin promoter bölgesinde fonksiyonel bir polimorfizmin (SNP8NRG243177/rs6994992; C/T) alkol ve yasadışı madde kullanımı ile ilişkisini

değerlendirmek için katılımcılar 9, 15, 18, ve 25 yaşlarında değerlendirilmiştir. On beş ve 18 yaşındaki değerlendirmelerde, *NRG1 rs6994992 C/C* homozigot aleli olan erkeklerde ve özellikle daha fazla stresli yaşam olayları olanlarda, T taşıyıcılarına göre alkol ve madde deneme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. *NRG1 rs6994992 C/C* homozigot aleli ve özellikle daha fazla stresli yaşam olayları olanlarda, T taşıyıcılarına göre genç erişkinlik döneminde alkol ve yasadışı kullanım bozuklukları geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile ergenlerdeki *NRG1* genotipinin alkol-madde kullanımı ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin olumsuz yaşam olaylarından etkilendiği bulunmuştur.<sup>31</sup>

Dokuz-on bir yaş arasında mizaç özellikleri (davranışsal kontrol, dayanıklılık), 12-14 yaş arasında dışa yönelim davranışları, 15-17 yaş arasında madde (son 24 saatte tüketilen maksimum alkollü içecekler, son bir yılda sigara ve esrar kullanımı) kullanım özelliklerinin serotonerjik (*SLC6A4*, *5-HTTLPR*), dopaminerjik (*DRD4*, *u-VNTR*), noradrenerjik (*SLC6A2*, *rs36021*), ve GABAerjik (*GABRA2*, *rs279858*; *GABRA6*, *rs3811995*) genler ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, *5-HTTLPR SS* genotipinin problemleri alkol kullanımı ve *SLC6A2 (rs36021) AA* genotipinin daha yüksek esrar kullanım oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca *SLC6A2*'nin (*rs36021*) düşük davranışsal kontrolün (*CC* genotipi) ve düşük dayanıklılığın (*AA* genotipi) yol açtığı yüksek dışa yönelim davranışları aracılığıyla problemleri alkol-sigara-esrar kullanımını etkilediği, *GABRA6*'nın (*rs3811995*) düşük davranışsal kontrol üzerinden ya da düşük davranışsal kontrolün yol açtığı yüksek dışa yönelim davranışları aracılığıyla problemleri alkol kullanımı ve sigara-esrar kullanım sıklığını etkilediği, *DRD4*'ün (*u-VNTR*) ve *GABRA2*'nin (*rs279858*) problemleri alkol kullanımı ve sigara-esrar kullanım sıklığı ile doğrudan veya dolaylı bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir.<sup>31</sup> Aynı örnekleme, 9-11 yaş arasında mizaç özellikleri (davranışsal kontrol, dayanıklılık), 12-14 yaş arasında içe yönelim davranışları (depresyon), 15-17 yaş arasında madde (son 24 saatte tüketilen maksimum alkollü içecekler, son bir yılda sigara ve esrar kullanımı) kullanım özelliklerinin serotonerjik (*SLC6A4*, *5-HTTLPR*), *BDNF (rs6265)*, *NPY (rs3037354)*, ve *CRHBP (rs7728378)* genleri ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada ise, hiçbir genin 15-17 yaşındaki madde kullanımına direkt olarak yol açmadığı, tümünün daha olumsuz davranışsal kontrol ve dayanıklılık üzerinden direkt ya da daha fazla depresyona yol açarak dolaylı olarak sebep olduğu belirtilmiştir.<sup>32</sup> Yalnızca *NPY (rs3037354)* geninin ayrıca depresyon üzerinden madde kullanımına yol açtığı, ve sadece *BDNF (rs6265)* ve *NPY*'nin (*rs3037354*) bu yollar üzerinden dolaylı olarak problemleri alkol kullanımı ve sigara-esrar kullanım sıklığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>33</sup>

Ergenlerde alkol-madde kullanımı ve kötüye kullanımı ile *GABRA2* arasında tutarlı sonuçlar bulunmamaktadır. Bu durum, olasılıkla bu yaş grubunda genetik etkinin göreceli düşük olması ile ilişkilidir. *GABRA2*, ayrıca davranım bozukluğu ile ilişkilidir. On bir ve on sekiz yaş arası izlem çalışmasında, *GABRA2* varyasyonu ergenlik boyunca problemleri alkol kullanımı veya madde kötüye kullanımı belirtileri ile ilişkili değilken,

G (minör) aleli orta ve geç ergenlikte kuralları ihlal etme ile ilişkilendirilmiştir. Orta ergenlikteki kural ihlali, geç ergenlikteki zayıf *GABRA2*-madde kullanım sorunları ilişkisine aracılık etmektedir. Bu da ergenlikteki genetik riskin olmayabileceğini ve genel problem davranışları üzerinden etki gösterebileceğini düşündürmektedir.<sup>32</sup> *GABRA2* risk varyantı, duygusal uyarılara azalmış aktivasyon ile ilişkili olup olumsuz uyarılara maruz kaldığında beynin belirli bölgelerindeki azalmış aktivasyon daha fazla dayanıklılık anlamı taşıırken, beynin diğer bölgelerindeki azalmış aktivasyon haz almayı zorlaştırarak daha sonraki problem davranış riskini artırmaktadır.<sup>4</sup>

DEHB'ye yatkınlık oluşturan ve DEHB şiddetini, yıkıcı davranış eş tanısını, uzun dönem sonuçlarını ve tedavi yanıtını öngören *ADGRL3* (*LPHN3*) gen varyantları, hem DEHB hem de DEHB olmayan örneklerde MKB'yi öngörmüştür. Özellikle *ADGRL3* rs4860437 varyantı bu öngöründe ön plana çıkmaktadır. Bu varyant, DEHB'de tedavi yanıtını öngörmesi açısından düşünüldüğünde, tıbbi tedavinin uzun dönemde koruyucu etkilerine de aracılık eden genetik duyarlılık faktörü de olabilir. Davranım bozukluğu MKB için en büyük öngörücü olarak saptanmıştır.<sup>34</sup>

### Tütün Kullanım Bozukluğu

Bir ikiz çalışmasında, ergen yaşam boyu sigara içmede kalıtılabilirlik %37,0, paylaşılmış çevresel etkiler %56,0, kişiye özgü çevresel etki %7,0 olarak bulunmuştur.<sup>35</sup> Sigara içmeye başlama, erken ergenlik döneminde genetik, paylaşılan ve paylaşılmayan çevresel faktörler ile genç erişkinlikte genetik ve paylaşılmayan çevresel faktörler ile açıklanmaktadır.<sup>17</sup> Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre, sigara kullanımına başlama ve sigara kullanım miktarlarına genetik ve çevresel etkilere irksal farklılıkların katkısı ergenlikte değil, genç erişkinlikte ortaya çıkmaktadır.<sup>36</sup> Erken ergenlik döneminde, genetik ve çevresel etkiler, sigara kullanımına başlama ve sigara kullanım miktarına karşı bağımsız olarak çalışmakta, yaşla birlikte bu iki etki birbiriyle daha fazla örtüşmektedir.<sup>37</sup>

Amerika, Avrupa ve Avustralya'dan 11 toplumdan alınan 10-19 yaş arası 19,313 ikizin yer aldığı 1983-2007 arası yayınların ele alındığı bir mega-analizde, ergenlerde sigara başlamada ek genetik katkının, 13 yaşında %15,0'ten 19 yaşında %45,0'e yükseldiği, paylaşılmış çevresel faktörlerin katkısının ise %70,0'ten %40,0'a düştüğü bulunmuştur. Sigaraya başlamada erken ergenlikte çevresel faktörler (özellikle kardeşler tarafından paylaşılan), geç ergenlik evresinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır. Erken ergenlikteki etkilerde cinsiyet farkı bulunmazken, puberte sonrası çevresel faktörlerin erkeklerde etkisi biraz daha fazla olabilmektedir. Bu durum, olgunlaşma süreçleriyle ilgili olabilir. Sigaraya başlamanın kalıtılabilirliği, küçük yaşta bile gözlenebilirken, 14-15 yaşlarında belirgin sıçrama yapmakta ve bu dönem, önleme çalışmalarının zamanlaması için önemli gibi görünmektedir.<sup>38</sup>

Yaşam boyu en az 100 sigara içmiş kadın ikizlerin 16-25 yaşları arasında dört kez değerlendirildiği bir çalışmada, sigara kullanımında üçlü model (düşük, kombine artan + orta, ve yüksek) kategorizasyonunun kalıtılabilirliği %72,7 (özellikle

düzenli sigara içenler için) iken, paylaşılmış çevresel faktörlerin belirgin katkısı bulunamamıştır. Ancak çevresel faktörlerin, ağır içmeye geçişte genetik katkıyı etkilediği bildirilmiştir.<sup>39</sup>

Ergenlerde tütün kullanımı ve bozukluğunda başta dopaminerjik, serotonerjik ve kolinerjik olmak üzere bir çok gen çalışılmıştır. Sigara içmeyen ergenlerin 5 yıl boyunca yıllık değerlendirilerek sigara başlama ile sigara içmeye özgü ebeveynliğin (iletişim ve ev kurallarının sıklığı ve kalitesi gibi) ilişkisini inceleyen bir çalışmada, *DRD2*, *DRD4*, veya *DAT1* genotiplerinin sigara başlamada doğrudan ya da aracı (moderating) etkilerinin olmadığı bulunmuştur.<sup>40</sup> Ergenlerde sigara içmeye başlama *DRD4* ekzon 3 polimorfizminin yedi tekrarlı aleli ile, sigara içmenin devamı ve bağımlılığı *DRD2*'nin tek bir nükleotid polimorfizminin (rs4648317) T aleli ile ilişkili iken, halen kullananlarda sigarayı bırakma oranları *DAT1* 10 tekrarlı aleli homozigot olanlarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. *DRD3* polimorfizminin ergen sigara içimine karşı koruyucu etkisi olabilir. *DRD3* minör G aleli olanlarda sigaraya başlama olasılığı daha az ve düzenli kullanıma daha geç yaşta geçme olasılığı daha yüksektir. *DAT1* 10 tekrarlı aleli homozigot olanlarda günlük sigara kullanımına daha erken geçme daha fazla, sigara bırakma niyeti daha azdır *DRD4* ekzon 3 polimorfizminin yedi tekrarlı aleli veya *DRD2*'nin tek bir nükleotid polimorfizminin (rs4648317) T aleli olanlarda sigarayı bırakma eğilimi daha düşüktür.<sup>41</sup> Dokuz - on birinci sınıflar arası izlenen 615 ergende *DRD2* ve *DAT1* ile sigara içme ilişkisini inceleyen bir çalışmada, hiç sigara içmeyenlerde önemli bir genetik etki saptanmazken, daha önce sigara içme deneyimi olanlarda 11. sınıfta daha yüksek bir sigara içme seviyesine geçme olasılığı, *DAT1* ile ilişkili değildir. Diğer yandan sigara kullanımında artış riski her ek *DRD2* A1 aleli ile neredeyse iki kat artmaktadır ve bu etki belirgin depresif yakınmaları olan ergenlerde daha önemli olabilir.<sup>42</sup> Avrupalı ergenlerde *TTC12-ANKK1-DRD2* gen kümesi varyantları ve öz bildirim dayalı sigara içme davranışlarının meta-analizinde, rs2236709 minor G aleli ile sigara içme ve daha yüksek plazma kotinin seviyeleri ile ilişkili ve ayrıca ödül beklentisi sırasında ve striatumda daha yüksek *DRD2* gen ekspresyonu (*TTC12* veya *ANKK* ile değil) ile artmış ventral-striatal kan oksijene bağlı yanıtla bağlantılı bulunmuştur. Sonuçlar, *DRD2*'nin bağımlılığın erken evrelerinde rol oynadığını işaret etmektedir.<sup>43</sup>

*5-HTTLPR* geni sigara kullanımını üzerinde doğrudan etkide bulunmamakta olup çevresel etkilere duyarlılığı değiştirerek dolaylı etki göstermektedir. Sadece bir çalışmanın ergenleri içerdiği 21 çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, *5-HTTLPR* polimorfizmi ile sigara başlama ve sigarayı bırakma arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.<sup>44</sup> Yedinci sınıf öğrencilerinin ve kardeşlerinin 5 yıl takip edildiği bir çalışmada, kardeş çiftinin erkek olması durumunda *5-HTTLPR* S alelin fazla kopyasının sigara içme davranışını daha güçlü etkilediği saptanmıştır.<sup>45</sup>

Meksikalı melezlerde 4 gen (*CHRNA5*, *CHRNA3*, *NRXN1*, ve *HTR2A*) içindeki 10 SNPler incelendiğinde, *HTR2A* rs6313 T aleli ile erken sigara içimi (18 yaş öncesi) ve sigara bırakma

tedavisinin sonlanmasından bir ay sonraki relaps ilişkili bulunmuştur.<sup>46</sup> Sigara içen 94.050 kişinin yer aldığı 43 çalışmaya içeren bir meta-analizde, *CHRNA5* rs16969968 risk alelinden bir tanesine sahip erken yaşta sigara içmeye başlayanların, aynı alele sahip geç yaşta başlayan içicilere göre erişkin dönemde ağır sigara içicisi (20 sigara/gün) olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.<sup>47</sup>

On iki-on üç yaş 1.294 yeni sigara içicisi ergende, 24 aday gendeki 321 SNP, son 3 ay içinde içilen sigara sayısı ve beş nikotin bağımlılığı fenotipi (tolerans, tanı, çekilme semptomları, kendi kendine tedavi için nikotin kullanımı, aşerme) açısından incelendiğinde, 7 gende (*ANKK1*, *CHRNA7*, *DDC*, *DRD2*, *COMT*, *OPRM1*, *DAT1*) 16 SNP en az bir fenotip ile ilişkili bulunmuş ancak çoklu karşılaştırmalar için istatistiksel ayarlamalar sonrası *OPRM1* ile kendi kendine tedavi ve aşermenin arasındaki ilişkilerin anlamlılığa yakın (her ikisi için  $p=0,076$ ) olması dışında hiçbir anlamlı bulunmamıştır. Belirtilen çalışmadaki on altı SNP'nin onbeşinin dopaminerjik yollarla ilgili olması dikkat çekicidir. Bu çalışma madde kullanan ergenlerdeki genetik çalışmalarda fenotiplere göre analizlerin önemini gösterebilir.<sup>48</sup>

Bin beş yüz sekiz katılımcıda 13-15 ve 18 yaşında yapılan değerlendirmelerde DBH (rs77905), *MAO-A* (rs1801291+VNTR), *DRD4* (VNTR) ve *5HT2A* (rs6313) ile sigara içme durumu ve kotinin düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır. *CYP2A6*'daki mutasyonlar (yavaş nikotin inaktivatörleri: *CYP2A6*\*2, *CYP2A6*\*4, *CYP2A6*\*9, *CYP2A6*\*12) nikotinin kotinine yıkımını yavaşlatır. Güncel sigara içicisi olma olasılığı, *CYP2A6*'nın 13-15 yaşında ve 18 yaşında düşük işlevi ile ilişkili değildir ancak bazı veriler *CYP2A6*'nın 18 yaşındaki düşük işlevinin daha önemli olabileceğini düşündürmektedir. *CYP2A6*'nın işlevinde düşüklüğün nikotin bağımlılığına daha hızlı ilerlemeye, ancak daha sonra sigara tüketiminin daha düşük olmasına neden olduğu düşünülebilir. Diğer bir ifade ile, yavaş inaktivatörler, ergenlikte içmeye başlama, daha fazla miktarda içme ve daha düşük bırakma olasılıklarını artırırken, erişkinlikte bu olasılıkları azaltmaktadır.<sup>49</sup> Yedinci sınıfa giden yeni içici öğrenciler üzerinde yapılan yaklaşık 30 aylık izlem sonucu %29,4'ünün tütün bağımlısı olduğu çalışmada, *CYP2A6*\*9 veya \*12 için homozigot ergenlerde risk artışı ve bağımlılık sonrası sigara içimi kısmen daha az olmakla birlikte, *CYP2A6*\*2 veya \*4 kopyalarından biri olan ergenlerde, tütün bağımlısı olma riski büyük ölçüde artmakta, ancak bağımlı olduktan sonra belirgin olarak daha az sigara içme görülmektedir.<sup>50</sup>

On dört ve 31 yaşında elde edilen sigara içme davranışı ile *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* ve *TTC12-ANKK1-DRD2* gen kümelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, en anlamlı olarak her iki yaş grubunda ağır/düzenli içicilerde *CHRNA3* (rs1051730) (A) ve 14 yaşta daha belirgin olmak üzere içenlerde *TTC12* (rs10502172) (G) daha yüksek bulunmuştur. Ergenlikte, *CHRNA3*-rs1051730 veya *TTC12*-rs10502172'deki 3-4 riskli alelin taşıyıcılarının düzenli sigara içimi riski 3 kat daha fazladır. Ergenlikte sigara içme davranışları açısından cinsiyetler arası fark bulunamamıştır. Özetle, *TTC12-ANKK1-DRD2s* içme davranışını özellikle ergenlikte etkiliyor ve bu etkiyi kısmen madde-arama davranışını teşvik eden kişilik özellikleri aracılığıyla yapıyor, *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* ise daha çok

sürekli sigara kullanımını ve orta erişkinlikte ağır içiciye geçişi sağlıyor gibi görünmektedir.<sup>51</sup>

Yetişkin sigara içenlerde GWAS'de keşfedilen genetik faktörlerin sigara kullanımının çocukluktan yetişkinliğe ilerlemesi ile ilişkili olup olmadığını belirlemeye çalışan bir GPS çalışması, *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* ve *CYP2A6* gen kümelerinin çoklu varyantlarının sigara içimi ile ilgisiz olduğunu, ancak daha yüksek GPS'li ergenlerin günlük sigara içmeye dönüşme, başlangıçtan ağır kullanıma kadar daha hızlı ilerleme, süregelen ağır kullanıcı olma, bağımlılık geliştirme ve başarısız bırakma girişimlerine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>52</sup> GPS, 20 ve 24 yaşlarında günlük sigara kullanımı ile ilişkili iken ergenlikte ilişkili bulunmamıştır.<sup>53</sup> *CHRNA2* (rs2072658), hem nikotin hem de alkole ilk kullanımda artmış öznel tepki ile ilişkilidir. Benzer şekilde, *CHRNA2* (rs2072660) T alelini taşıyan gençlerin, C aleli olanlara kıyasla ilk tütün kullanımından kısa bir süre sonra baş dönmesi veya mide bulantısı bildirme olasılığı daha düşüktür.<sup>4</sup>

Çevresel koşulların genetik etkideki rolüne odaklanan bir çalışmada, sigaraya başlamada okullar arası farklılık yok iken, günlük sigara içiminde en popüler öğrencilerin sigara içicisi olduğu okullarda en yüksek, öğrencilerin çoğunun beyaz ırktan olduğu okullarda en düşük bulunmuştur.<sup>54</sup>

Psikososyal stresin, ergenler arasında madde bağımlılığı için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Güncel görüşler DNA metilasyonu gibi epigenetik süreçlerin bu ilişkiye aracılık edebileceğini öne sürmektedir. Farklı metillenmiş bölgelerin ergen popülasyonunda psikososyal stres ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için 14 yaşındaki 1287 ergende genom çapında bir metilasyon analizi gerçekleştirilen Avrupa IMAGEN çalışmasında, prostat, beyin ve karaciğerde ekspresye edilen ve *DRD2*, *OPRM1* gibi madde ile ilişkili genlerle de ilişkili olan epitelial spesifik transkripsiyon faktörü (SPDEF) G taşıyıcılarında, AA homozigot ergenlere göre olumsuz yaşam olayları ve yaşam boyu sigara kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak aynı genin metilasyon düzeyleri ile yaşam boyu sigara içme arasında anlamlı olarak ilişki bulunmuştur.<sup>55</sup>

Çalışmalar, özetle, ergenlikte sigaraya başlamada *DRD2*, *DRD4*, *HTR2A*, *CYP2A6*, ilk sigara alımından sonraki daha düşük ya da daha yüksek öznel tepki vermede *CHRNA2*, sigaranın devamı ve düzenli hale gelmesinde *DRD2* ve *DAT1*, sigarayı daha zor bırakmada *DRD2*, *DRD4* ve *DAT1*, bırakma sonrası nükste *HTR2A*, erken yaşta içmeye başlayanlarda erişkin dönemde daha ağır içici olmada *CHRNA5* genlerinin etkisi olabileceğini, *DRD3*'ün sigara başlama ve düzenli kullanıma karşı koruyucu olabileceğini ve *CYP2A6*'nın bağımlılık sonrası daha az sigara içimine yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, *TTC12-ANKK1-DRD2* içme davranışını özellikle ergenlikte etkiliyor ve bu etkiyi kısmen madde-arama davranışını teşvik eden kişilik özellikleri aracılığıyla yapıyor, *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* ise daha çok sürekli sigara kullanımını ve orta erişkinlikte ağır içiciye geçişi sağlıyor gibi görünmektedir. Sigara içen yetişkinlerin GWAS çalışmalarında keşfedilen genetik faktörler ele alındığında, daha yüksek GPS'li ergenlerde sigara kullanım evrelerine geçişin daha hızlı, bırakmanın daha zor olduğu

düşünülmektedir. Epigenetik olarak da, *SPDEF* geninde metilasyon düzeyi arttıkça yaşam boyu sigara içmenin artması olasıdır.

### Alkol Kullanım Bozukluğu

Ergenlerin üçte ikisinde yaşam boyu alkol deneyimi olabilir, kötüye kullanım 1/4'ünde görülürken, tıknırcasına içmek gençlerin bir kısmı için baskın bir kalıptır.<sup>56</sup> Ergenlik döneminde çevresel etki, genetik etkiye göre, daha sonraki dönemlerde alkol problemleri geliştirme riski üzerinde daha önemli bir rol oynamaktadır.<sup>16</sup> Bir ikiz çalışmasında alkol kullanımına başlamada genetik faktörlere (yaklaşık %26,0) kıyasla çevresel etkilerin (yaklaşık %65,0) daha belirgin olduğu, buna karşın sorunlu kullanıma ilerlemedeki varyansın yaklaşık üçte birinin (%35,0) genetik faktörlere, yaklaşık yarısının ise (%47,0) çevresel faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>57</sup>

AKB riski için çok sayıda genetik varyant tanımlanmış olup, çoğunun risk üzerinde çok küçük bir etkisi vardır. AKB ile ilgili en iyi çalışılmış ve AKB riski için en güçlü genetik faktörler, alkolü asetaldehite okside eden alkol dehidrojenaz (ADH) ve asetaldehiti asetata oksitleyen aldehyd dehidrojenazı (ALDH) kodlayan genlerdir.<sup>58</sup> Sınıf I olarak adlandırılan *ADH1A*, *ADH1B* ve *ADH1C*, birbirine aminoasit yapısı olarak %90,0'dan daha fazla benzer ve etanolün karaciğerdeki oksidasyonunun çoğundan sorumludur. Diğer ADH'ler ise fazla alkol alımında aktive olmakta ve karaciğer dışı dokularda da oksidasyona önemli katkı sağlamaktadır. *ADH1B*'nin okside etme hızı, yüksekte düşüğe sırasıyla 1B\*3 (1B\*1'e göre 60 kat), 1B\*2 ve 1B\*1 şeklindedir. *ADH1B*\*3 ise düşük etanol konsantrasyonlarında *ADH1B*\*1 alelinden daha yavaş, yüksek etanol konsantrasyonlarında on kattan daha fazla hızlıdır. *ADH1C*\*1, *ADH1C*\*2'den yaklaşık iki kat daha aktiftir.<sup>59</sup> Yüksek aktiviteli ADH ve/veya düşük aktiviteli ALDH alelleri, alkol kullanırken asetaldehit birikimi sonucu kızarma, bulantı ve baş ağrısı yapmakta, kısmen daha düşük pozitif içme beklentisi oluşturmakta ve bu yolla AKB'ye karşı genel olarak koruyucu rol üstlenmektedirler.<sup>58</sup> Özellikle *ADH1B*\*2, *ADH1B*\*3, *ADH1C*\*1 ve *ALDH2*\*2 alelleri, AKB gelişme olasılığını ve ortalama alkol alımı düzeyini azaltmaktadır.<sup>59</sup> Bu alellerin sıklığı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. *ADH1B*\*2 kuzeydoğu Asyalılarda siktir ve bazen de beyaz ırktan bireylerde saptanabilmektedir. *ADH1B*\*3 ağırlıklı olarak Afrika kökenli insanlarda, *ADH1C*\*1 özellikle Asyalılarda, ve *ALDH2*\*2 neredeyse sadece kuzeydoğu Asyalılarda bulunur.<sup>58-60</sup> Bu aleller, AKB riskini tek başına etkilemekten ziyade, diğer alkol metabolizması genleri ya da çevresel faktörler (gelişimsel evre, etnik köken, ASD, davranışsal kontrol düzeyi, kültür, aile çevresi, çocukluk çağı sorunları) ile etkileşerek riski etkilemektedir.<sup>61</sup> Doğu Asyalılarda *ADH1B*, *ADH1C* ve *ALDH2*'nin AKB ile ilişkisinin inceleyen bir meta-analizde, her üçünün ilişkili olduğu, *ADH1B* ve *ALDH2*'nin koruyucu etkisinin ergenlikten erken/orta erişkinliğe doğru yaşla birlikte arttığı bulunmuştur.<sup>62</sup>

Ergenlerde yapılan çalışmalara bakıldığında *ADH1B* varyantının ergen alkol bağımlılığına karşı koruyucu etkisinin bulunduğu ancak, 12-17 yaş arası alkol içen arkadaşın bulunmasının bu

varyantın koruyucu etkisini azalttığı bildirilmiştir.<sup>63</sup> Ayrıca, *ADH1B* alellerinin hem ilk entoksikasyon yaşı ve hem de DSM-5 AKB semptomlarının ilk görülme yaşı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Alkol kullanımındaki artış, erken ergenlik döneminde (11-14 yaş) orta ergenlik dönemine (14-17 yaş) göre daha yüksektir. Üç ADH geni (*ADH1B*, *ADH1C*, *ADH4*) değerlendirildiğinde, erken ergenlik döneminde alkol kullanımı, *ADH1B* gen varyansı ile pozitif, *ADH1C* gen varyansı ile negatif ilişkili, *ADH4* ile ilişkisiz bulunmuştur. Orta ergenlik dönemi alkol kullanımı ile *ADH1B*, *ADH1C*, *ADH4* genleri ile arasında ilişki bulunamamıştır. Müdahale alan ergenlerde erken ve orta dönem alkol alımı ile *ADH1B*, *ADH1C*, *ADH4* genleri arasında ilişki bulunamamıştır. Dahası, *ADH1C*'ye sahip ergenlerde müdahale sonrası alkol kullanımı neredeyse tamamen kesilmektedir. Sayılan bulgular, müdahalenin genlerin alkol kullanımı üzerindeki etkisini azaltabileceği, ayrıca *ADH1C*'nin alkol kullanım problemlerine daha geç dönemlerde yol açıyor olabileceğini düşündürmektedir.<sup>64</sup>

On-on iki yaşından önce alkol alan 496 çocukta yapılan bir çalışmada, *ADH1B* hızlı genotipi (rs1229984) ve *ALDH2* yavaş genotipinin (rs671) ergenlik öncesi ve erken ergenlik dönemlerinde koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ayarlanmış odds oranları (aOR), *ADH1B* hızlı genotipinde sporadik içenler için 0,46, ve *ALDH2* yavaş genotipinde sporadik içenler için 0,47 ve devam eden içiciler için 0,42 bulunmuştur. Sosyal ağlarda aracı/köprü pozisyonunda olan çocuklarda sporadik içici olma olasılığı 4,15 kat, devam eden içici olma 3,16 kat artmaktadır. Bulgular, pubertal gelişimin ve alkolü metabolize eden genlerin, alkol deneyimi olan çocuklar arasında daha sonraki alkol kullanımları üzerindeki olası koruyucu etkisi ve erken yaşta sosyal ağın alkol kullanımına potansiyel bağımsız katkısı olabileceğini göstermektedir.<sup>65</sup> Çinli ergenlerde, 3 dışa yönelim (agresyon, suça yönelim, dikkat problemleri) ve 2 içe yönelim (depresyon, anksiyete) sorun kümesi alkol kullanımı ile pozitif ilişkili iken, *ALDH2*\*1/*ALDH2*\*1 homozigot olanların, *ALDH2*\*2/*ALDH2*\*2 homozigot veya *ALDH2*\*1/*ALDH2*\*2 heterozigotlara göre daha agresif olduğu ve daha fazla dikkat sorunları yaşadığı, dolayısıyla ergenlerde agresyon ve dikkat sorunlarının alkol kullanım riskini artırabileceği bildirilmiştir.<sup>66</sup> Ayrıca, en az bir maternal *ADH1B*\*3 alelinin varlığı, bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde alkol teratojenitesine karşı koruyucu bir etki sağlamaktadır. Bu koruyucu etkinin, bu alelin çocuktaki varlığı ile ilişkili olmadığı ancak ergenlerde en az bir *ADH1B*\*3 aleli varlığında doğum öncesi alkol maruziyetine bağlı yan etkilerin görülmediği bildirilmektedir. *ADH1B*\*3 aleli olmayan ergenlerde, doğum öncesi alkol maruziyeti ile dikkat, hiperaktivite, saldırganlık, suçluluk, ve dışa yönelim sorunlarının ilişkili olduğu ancak diğer değişkenler kontrol edildiğinde bu ilişkinin kaybolduğu saptanmıştır. Bu durum, *ADH1B*\*3 varyantının anneye verdiği daha hızlı alkol metabolizmasına ikincil olarak her içimde fetusta maruz kalınan kan alkol konsantrasyonunun azalması ile ilişkili olabilir.<sup>60</sup>

Dopamin sistemi, ödül, aşırma ve bağımlılığın nörobiyolojik temellerinde önemli bir rol oynar. Dopamin reseptör yanıtını

körelten ve dopamin metabolizmasını azaltan genotipler, MKB ile ilişkilidir. Dopamin sistemi ve ergen alkol kullanımı ilişkisinde en fazla çalışılanlar *DRD2*, *DRD4* ve *DAT* polimorfizmleridir.<sup>67</sup>

*DRD2* geninin ergen alkol kullanımı üzerine etkisi üzerine çelişkili bulgular bildirilmiştir.<sup>67</sup> *DRD2* TaqIA1 polimorfizmi ile alkol kullanımı, şiddeti ve bozukluğu arasında doğrudan bir ilişki yok iken, bu alele sahip ergenlerin olmayanlara göre ihmalkar ebeveynler varlığında zamanla alkol tüketimlerini artırdıkları, aynı zamanda bu alele sahip ergenlerin ebeveyn tutumuna (örneğin; reddedici, aşırı korumacı, ve duygusal sıcaklık gösteren) ya da ebeveynlerin alkolle ilişkili sınır koymalarına duyarsız oldukları bildirilmiştir.<sup>68</sup> *DRD2* Taq1 rs18004987 ile yapılan çalışmalar, *DRD2* genotipi ile ebeveyn süpervizyonu ve ebeveynle ilişkinin özellikle erken ve orta ergenliğe sınırlı kısa dönem etkilerinin olduğuna işaret etmektedir.<sup>67</sup>

*DRD4*, biliş ve emosyonun yer aldığı limbik ve prefrontal alanlarda yüksek oranda eksprese edilmekte ve madde duyarlılığı ve dışa yönelim davranışını düzenlemektedir. *DRD4* ekzon 3'te 48. baz çiftindeki değişikliğin insanlarda 2-11 kopyası (en sık 4 tekrarlı sonra 7 tekrarlı) bulunabilmekte, 7 tekrarlı (uzun) aleli hücre içi dopaminin etkinliğini azaltmakta ve dolayısıyla madde ipuçlarına isteği artırmakta, daha fazla madde alımına ve davranışsal sorunlara yol açmaktadır.<sup>69</sup> Aile çevresi ele alındığında, *DRD4* genotipi varlığında ebeveynlik orta ergenlikten genç erişkinliğe kadar alkol alımını değiştirmemektedir.<sup>69</sup> *DRD4* genotipinin yaşam boyu alkol kullanımı üzerinde temel etkisi olmadığı, *DRD4* genotipi uzun alel ya da homozigot kısa alelinin ergenlerin alkol kullanmaya başlamasına bir etkisinin olmadığı, *DRD4* 7 tekrarlı alelini taşıyan ergenlerde, taşımayanlara göre, antisosyal akran baskısı varlığında yaşam boyu artmış alkol kullanımı olduğu, daha yüksek akran alkol alımı algısı ve akran alkol alımı onayı varlığında daha sık alkol alımı olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, *DRD4* uzun alel genotipinin, arkadaşların alkol kullanımı varlığında, 17 ve 23 yaşlarındaki içme miktarı ve ağır içim (son 6 ay içinde 6 veya daha fazla alkol alımı) üzerindeki etkisini değiştirmediği *DRD4* uzun alel ya da homozigot kısa alelinin akran içme özellikleri ile ergenlerin alkol miktarı arasındaki ilişkiye 13 ila 17 yaşları arasında bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.<sup>68-72</sup> *DRD4*'ün cinsiyet üzerine etkisine bakıldığında, ortalama 15 yaşındaki 303 ergenin olduğu bir çalışmada, *DRD4* 7 tekrarlı aleli taşıyan erkek ergenlerde taşımayanlara göre her seferinde maksimum alkol kullanımı ve yaşam boyu ağır içme oranlarının daha fazla olduğu, yüksek yenilik arayışı özelliği varlığında her iki cinsiyette alkol kullanımının arttığı ve erkek ergenlerde *DRD4* 7 tekrarlı aleli ile ağır içme ilişkisine yenilik arayışının aracılık ettiği bulunmuştur.<sup>73</sup>

Dopamin taşıyıcısı (*DAT1/SLC6A3*), 3' okunmayan bölgesinde (3' UTR) 40. baz çiftinde 3-16 arası sayıda kopyaları (en sık 10 tekrarlı sonra 9 tekrarlı alel) yer alabilmektedir. Bir meta-analizde, iki *DAT* genotipi (10 tekrarlı ve 9 tekrarlı alel) arasında, striatumda *DAT* işlevselliği açısından, sağlıklı ya da ruhsal bozukluğu olan bireylerde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.<sup>73</sup>

*DAT1* 10-tekrarlı aleli, kızlarda daha az alkol kullanımı ile ilişkili iken, babanın alkol kullanımı varlığında erkek ergenlerde ciddi alkol problemlerinin ortaya çıkma riskini artırmaktadır. *DAT1* 10-tekrarlı aleli, özellikle iki kopyası olan kız ergenlerin strese maruziyetle alkol kullanım riskleri artmakta ancak strese maruz kalmadıklarında bu risk görülmemektedir. *DAT1* 10-tekrarlı alelinin çevresel faktörlere duyarlılığı artırdığı düşünülmektedir. *DAT1* 9-tekrarlı aleli ile kız ergenlerde ciddi alkol problemleri daha sık bildirilmiştir.<sup>74</sup>

Serotonin, motivasyon ve aşırı madde isteğini düzenlemektedir ve düzeyinin azalması ile madde alımı artışının ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktörler, erken, orta ve geç ergenlikteki etkilerini *5-HTTLPR SLC6A4 VNTR* polimorfizmleri aracılığıyla gösterebilir ancak kısa (düşük aktiviteli) ya da uzun (yüksek aktiviteli) alelin alkol kullanım riski ile ilişkisi üzerine bulgular tutarsızdır.<sup>67</sup> On yaşındayken fiziksel/cinsel/duygusal istismar öyküsü olan erken ergenlerden *5-HTTLPR* kısa aleli taşıyanların daha erken alkol alımına başladığı bulunmuştur.<sup>75</sup>

On iki yaşındayken şiddetli aile içi çatışmalara maruz kalmış İngiliz ve Amerikalı orta ergenlerden *5-HTTLPR* kısa veya düşük aktivite aleli taşıyanların alkol alım riskleri artabilir. Amerikalı ergenlerde zaman içinde alkol kötüye kullanımında değişiklikte gen-çevre etkileşimi de bildirilmiştir.<sup>76</sup> Orta ve geç ergenlik döneminde zayıf aile ilişkileri varlığında, *5-HTTLPR* taşıyan bir uzun ve bir kısa alel taşıyan ergenlerde 12 ve 15 yaşlarında kesitsel olarak alkol alımı ve alkol etkisinde olma olasılığı iki bağımsız örnekte daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, *5-HTTLPR* genotipinin bağımsız olarak alkol tüketimini öngördüğü bildirilmiştir.<sup>77</sup> Ergenlerde, *5HTTLPR* kısa alelinin alkol ve sigara içme davranışı üzerindeki etkisi anlamlı olsa da düşüktür, yine de *5HTTLPR* kısa aleline sahip ergenlerin akranlarının alkol ve sigara içme davranışlarına uyum gösterme olasılığı daha yüksektir ve bu etkileşim kısa alel sayısı arttıkça artmaktadır. *SS* genotipine sahip ergenlerde alkol tüketimi, *LL* genotipine göre alkol alan akran çevresi yokken daha düşük, bu çevrenin varlığında ise daha yüksektir.<sup>78</sup> Bu sonuçlar, *5HTTLPR* kısa aleli olanların sosyal çevrelerinden daha güçlü etkilendiğini düşündürmektedir. Dahası, *5HTTLPR* kısa aleli alkol etkilerine dirençle ilişkilidir ve bu nedenle MKB riskini artırabilir.<sup>79</sup> Bir meta-analize göre, alkol bağımlılığı tanısı alma riski, cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız bir şekilde, iki kısa alele sahip olma ile daha fazla olmak üzere, en az bir *5HTTLPR* kısa aleline sahip olma durumunda hafif ama anlamlı derecede artmaktadır.<sup>80</sup> Alkol kullanımında *DRD4* ve *5-HTTLPR* polimorfizmleri arasındaki etkileşime bakıldığında, *DRD4* 7 tekrarlı aleli olmayan ve *5-HTTLPR*'nin uzun aleli homozigot olan 15 yaş kız ergenlerde alkol tüketiminin daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>81</sup>

Monoamin oksidaz (*MAO*) enzimleri, monoamin nörotransmitterlerin (dopamin, serotonin ve norepinefrin) yıkımında rol alır. Ergenlerde *MAO-A* genotipinin düşük aktiviteli alelinin stresli yaşam olayları karşısında madde kullanımına yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. *MAO-A* geninin X kromozomunda yer alması, sonuçlarda cinsiyet farkı olasılığını artırmaktadır. *MAO-A* geninin düşük aktiviteli alelinin, yüksek aktiviteli alele göre stresli deneyimlere maruz



kalındığında erkek ergenlerde madde kullanımına başlama olasılığını artırırken kızlarda artırmadığı bulunmuştur.<sup>29</sup> MAO-A kısa aleli taşıyan İsveçli erkek ergenlerde, taşımayanlara göre, fiziksel/duygusal kötü muamele ve kötü aile ilişkileri varlığında sorunlu alkol kullanımı riski artmaktadır.<sup>82</sup> MAO-A uzun aleli taşıyan İsveçli kız ergenlerin kötü aile ilişkileri varlığında alkol alımına bağlı olumsuz sonuçlar ve artmış AKB semptomları gösterme riskleri artmaktadır. Aynı çalışmada, fiziksel/duygusal kötü muamele ve kötü aile ilişkilerine maruz kaldıklarında, trombosit MAO-B aktivitesi düşük kız ergenlerin, MAO-B aktivitesi orta ve yüksek olanlara göre alkole bağlı daha olumsuz sonuçlar yaşadığı ve daha fazla AKB semptomları gösterdiği bildirilmiştir.<sup>83</sup>

Monoamin işlevini etkileyen genlerin ortak dizi varyantlarının madde kullanım sorunlarını etkileyebileceği ileri sürülmüştür. *DRD2*, *DRD4*, *DAT1*, *5-HTT* ve *MAO-A* gen polimorfizmleri ile alkol tüketimi arasındaki ilişki genç erişkinlik döneminde ergenlik dönemine göre daha güçlü bulunmuştur. Genç erişkinlerde, beş genin tümü daha sık alkol tüketimi ile ilişkili ve genotip etkisi %7,0-20,0 arasında iken bu ilişki ve etki ergenlerde saptanmamıştır.<sup>84</sup>

Opioid reseptörleri, bağımlılığa giden yolda merkezi rol üstlenirler. Yüksek seviyelerde opioid nörotransmisyonu, ödüllendirici etkilere karşı yüksek duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir.<sup>67</sup>  $\mu$ -opioid reseptör (*OPRM1*) geni, alkol tüketiminde pekiştirici etki yapmaktadır. *OPRM1* A118G (rs1799971), alkolün etkilerine duyarlılığı artırarak ergenlikte erken başlangıçlı alkol-ilişkili problemlerin gelişimine yol açmaktadır.<sup>85</sup> *OPRM1* (rs1799971) G aleli, alkolün birim miktar başına pekiştirici sonuçlarını etkileyebilir. Bu aleli taşıyan ergenlerin daha çok alkol kullandıkları, birim miktar başına öznel entoksikasyon, uyarılma, sedasyon, zevk deneyimlerini daha şiddetli yaşadıkları saptanmıştır.<sup>86</sup> Dolayısıyla *OPRM1* G aleli, ergenlerde ağır alkol alımı ile ancak alkol alımı üzerinde yüksek ebeveyn kontrolü varlığında daha az içme eğilimi ile ilişkilidir. Alkol kötüye kullanımı olan ergenlerde, olmayanlara göre *OPRM1* (rs1799971) A118G polimorfizmi daha fazla görülmekte ve bu alele sahip ergenlerde alkol kullanım sorunları daha erken başlamaktadır. *OPRM1* G alelini taşıyan erken ile geç ergenlerin, düşük ebeveyn süpervizyonu varlığında riskli alkol alımı bildirdikleri gösterilmiştir.<sup>67</sup> *OPRM1* G aleli taşıyan orta ergenler akran madde kullanım özelliklerinden daha çok etkilenir ve daha riskli alkol kullanım örüntüleri gösterir.<sup>85</sup>

Bazı çalışmalar, *GABRA2*, *GABRG3*, ve muskarinik kolinerjik reseptör M2 (*CHRM2*) ile ergenlikte AKB arasında ilişki bildirirken, bazıları *GABRA2* (rs279871 veya rs279858) polimorfizmleri ile ergen alkol bağımlılığı arasında direkt ilişki olmadığını bildirmiştir.<sup>87-89</sup> *GABRA2*'nin parasal bir ödül görevi sırasında nükleus akumbens (NAcc) aktivasyonu üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, *GABRA2* G alelini taşıyanların özellikle ergenlik döneminde daha fazla NAcc aktivasyonu gösterdiği, NAcc aktivasyonunun *GABRA2*'nin daha sonraki alkol problemleri üzerindeki etkisine aracılık ettiği bildirilmiştir.<sup>90</sup> GWAS ise, GABA taşıyıcı 1 (*SLC6A1*) (rs11710497, rs6778281) ve LOC100129340 (mitofusin-1-benzeri) (rs7031417, rs17053864, rs7019589) genleri ile ergen alkol tüketimi

arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>91</sup> Müdahale içeren çalışmalara bakıldığında, 11 yaşında önleyici bir programa katılan erken ergenlerden *GABRA2* rs270945 TT taşıyıcıların, taşıyıcı olmayanlara göre 12 ila 18 yaş arasında daha nadir alkol aldıkları ve daha az entoksikasyon bildirdikleri saptanmıştır.<sup>92</sup>

On bir ve on altı yaşında iken değerlendirilen ve iki yıl izlenen 900 ergeni içeren bir çalışmada, cinsiyet ve sosyoekonomik durumun etkisinden bağımsız olarak dopaminerjik [*DRD2* (rs6279, rs6277, rs6275), *DRD4* (7 veya daha fazla tekrarlı), *ANKK1* (Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1) (rs1711539, rs4938015, rs7118900, rs11604671), *TaqI* (rs1800497)] ve GABAerjik [*GABRG1* (rs497565, rs1497571) ve *GABRA2* (rs567926, rs534459, rs529826, rs279858)] risk alellerini taşıyanlarda iki yılda alkol kullanımının daha hızlı arttığı ve ağır içme dönemlerinin (bir ortamda 4 veya daha fazla içecek) daha sık bildirildiği saptanmıştır. Bu çocuklardan ebeveynlik becerilerini hedefleyen aile alkol önleme programındakilerde özellikle *GABRG1*, *GABRA2* ve *DRD2* risk alelleri olanlarda kontrol grubuna göre alkol alımı artış hızı düşmekte ve riskli gen lokus sayısı arttıkça önleme tedavisine daha iyi yanıt verilmektedir. *DRD4* ve *ANKK1* risk alellerinin varlığı ya da yokluğu, erken ve orta ergenlikteki önleme programının etkisini değiştirmemektedir. Sonuçlar, bu genlerin çevresel faktörlere farklılaşmış bir duyarlılık yarattığını düşündürmektedir.<sup>93</sup>

Alkol kullanımında diğer önemli konu, genetik yapı, stres ve stres sistemlerinin önemli düzenleyicisi glukokortikoidler arasındaki ilişkidir. Kortikotropin salgılatıcı hormon reseptörü 1 (*CRHR1*) geninin rs1876831 C/C genotipine sahip 15 yaş ergenlerde, T alelini taşıyanlara göre, son 3 yılda stresli ya da olumsuz yaşam olayları varlığında her seferinde daha yüksek miktarda alkol alımı ve daha fazla oranda yaşam boyu ağır içim bildirilmiştir. Aynı çalışmada *CRHR1* rs242938 polimorfizmi olan ergenlerde, stresli yaşam olayları ile düzenli alkol kullanımı ilişkisi bulunmamıştır.<sup>94</sup> Başka bir çalışmada, *CRHR1* G aleli için homozigot ergenlerde, A alel taşıyıcılarına göre, olumsuz duygusal sözcük görevi sırasında sağ ventrolateral prefrontal korteks (rVLPFC) katılımı daha fazla ve dolayısıyla olumsuz duygusalılık seviyeleri daha düşük bulunmuştur.<sup>95</sup> Bu yolak, sadece çocukluk çağı stres öyküsü olmayanlar için anlamlı olarak saptanmıştır. Dolayısıyla *CRHR1* G aleli, stres varlığında sorunlu alkol kullanım riskini artırabilir. Afrikalı-Amerikalı ergenler, 15 yaşında daha yüksek stresli yaşam olaylarına maruz kaldıklarında, kortikotropin salgılatıcı hormon bağlayıcı protein (*CRH-BP*) rs1715749 CC genotipi olanların alkol kullanımı ve kötüye kullanımı (ağır içme bir ortamda 5 veya daha fazla içecek olarak tanımlandı) oranları, CT veya TT genotiplerine göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>96</sup>

*CRH*, dopamin salgısını inhibe eden ve primer olarak beyinde eksprese edilen potasyum kanalı olan *KCNJ6* *GIRK2*'nin etkisini artırmaktadır. *KCNJ6*'nın promoter bölgesindeki bir SNP (rs2836016), erişkin alkol bağımlılığı ile ilişkili iken, 19 yaşındaki ergenlerden anne karnında yüksek strese maruz kalanlarda alkol bağımlılığı semptomlarında anlamlı artışa sebep olmaktadır.<sup>97</sup>

Glukokortikoid reseptör (GR) geninin (NR3C1) birkaç polimorfizmi, 14 yaşında alkol alımı ya da entoksikasyon ile ilişkilendirilmiştir. En güçlü ilişki kızlarda gözlenmiş, çoklu analiz düzeltmeleri sonrası sadece rs244465 anlamlı olarak bulunmuştur. GR'nin 14 yaşındaki ergenlerde alkole başlamada modülatör ve bir polimorfizminin bağımlılığa yatkınlığa katkı sunabileceği düşünülmektedir.<sup>98</sup> Ayrıca, ergenlerde tıknırcasına içme (5 ve üzeri alım) için yapılan davranışçı tedavi sonucunda ortaokul ve lise döneminde daha az tıknırcasına içme ile sadece NR3C1 rs1255166 C aleli ilişkili iken, dokuz SNP (rs1048672, rs17209258, rs10482682, rs852980, rs2918418, rs2963149, rs4128428, rs131228, rs131228, rs131228, rs13182800) ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgu sadece Afrikalı Amerikalılar için geçerli olabilir.<sup>99</sup>

Sirkadiyen ritm genlerinde mutasyon olanlarda, erken dönemdeki stresli yaşam olayları (daha fazla çocukluk travması, doğum öncesi ebeveynlerinde çok sayıda stresli olay, son dört yılda ciddi stresli yaşam olayları) geçiren 19 yaşındaki ergenlerde sorunlu alkol kullanım gelişimi, sık ağır alkol alımı, veya alkol bağımlılığı belirti şiddeti için risk artabilir.<sup>67</sup>

*OXTR* geni sosyal biliş ve sosyal davranışın düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bir çalışmada düşük *OXTR* genetik riski müdahale grubunda daha az madde kullanan arkadaşlarla ilişkide olma ile bağlantılı bulunmuş iken kontrol grubunda bu geçerli bulunmamıştır. Fakat daha fazla madde kullanımı olan arkadaşına sahip olmak *OXTR* genetik riski ve müdahale koşullarından bağımsız olarak ergenlerde alkol kullanımını için ön gördürücü olduğu bildirilmiştir. Bulgular, *OXTR* varyasyonunun etkilerinin, akran etkisinden daha çok akran seçimi açısından ortaya çıktığını düşündürmektedir.<sup>100</sup>

Alkol kullanımında, gen ve çevre ilişkisinin epigenetik boyutu açısından bakıldığında, ergenlerde son yıllarda *SWI/SNF* kromatin yeniden modelleme kompleksi ve epitelial *SPDEF* karışımıza çıkmaktadır.<sup>101,102</sup>

Özetle, karışık bulgular olmasına rağmen sonuçlar, yüksek aktiviteli *ADH* (özellikle *ADH1B\*2*, *ADH1B\*3*, *ADH1C\*1*, *ADH1B* rs1229984) ve/veya düşük aktiviteli *ALDH* alelleri (özellikle *ALDH2\*2* alelleri, rs671), ergenlik öncesi dönemden itibaren alkol alımına ve *AKB* gelişimine karşı koruyucu olabileceğini, bu koruyucu etkinin alkol metabolizması genlerinin birbiriyle ya da çevresel faktörler ile etkileşerek gerçekleşebileceğini, hatta en az bir maternal *ADH1B\*3* alelinin varlığının da bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde alkol teratojenitesine karşı koruyucu bir etki sağlayabileceğini, *DRD2*, *DRD4*, *MAO A*, *COMT*, *GABRA2*, *CRHR1*, *CRH-BP*, *NR3C1* polimorfizmlerinin ergen alkol kullanım sorunları ile doğrudan ilişkisinin olmayabileceğini, *DAT1* 10-tekrarlı alelinin kız ergenlerde daha az, *DAT1* 9-tekrarlı alelinin kız ergenlerde daha fazla alkol problemlerine yol açabileceğini, *5HTTLPR* kısa (düşük aktiviteli) alelinin az da olsa alkol kullanım sorunları yapabileceğini, *OPRM1* A118G (rs1799971) polimorfizminin ergenlikte erken başlangıçlı alkol kullanımı ve sorunlarının gelişimine yol açabileceğini, *ANKK1*'in bağımlılığa duyarlılıkla ilişkili olabileceğini, *SWI/SNF* kromatin yeniden modelleme kompleksinin ergenlerde

alkol/madde kullanım bozukluğu ve alkol kullanımı ile ilişkili olabileceğini, *COMT* polimorfizmlerinin çocuk ve ergenlerde çevresel faktörlere duyarlılık ile ilişkili olmayabileceğini, alkol ile ilişkili çevresel koşullar altında *DRD2* TaqIA1 polimorfizmi, *DRD4* 7 tekrarlı alelini, stres koşulları altında *5HTTLPR* kısa (düşük aktiviteli) alelini, *MAO A* kısa (düşük aktiviteli) alelini, *OPRM1* A alelini, *CRHR1* geni polimorfizmlerini, *CRH-BP* rs1715749 CC polimorfizmini, sirkadiyen ritm gen mutasyonu, *SPDEF* G aleli taşıyan ergenlerde (*MAO A* için özellikle erkekler) alkol kullanım sorunları gelişme riski artabileceğini, *DAT1* 10-tekrarlı alelinin özellikle kızlarda çevresel faktörlere duyarlılığı artırabileceğini, *5HTTLPR* kısa aleli olanların sosyal çevrelerinden daha güçlü etkilenebileceğini, önleme çalışmalarında *DRD2* (rs6279, rs6277, rs6275), *GABRA2* (rs567926, rs534459, rs529826, rs279858) ve *GABRG1* (rs497565, rs1497571) alellerinin daha iyi yanıt verebileceğini, müdahale çalışmalarında ise *GABRA2* rs270945 TT taşıyıcılarının daha iyi yanıt verebileceğini düşündürmektedir.

### Esrar Kullanım Bozukluğu

Ayda en az dört kez düzenli esrar kullanan 15-18 yaş ergenlerde, *DRD2* TaqIA polimorfizmi ve *DRD4* 7 tekrarlı polimorfizmi ile düzenli esrar kullanımı arasında doğrudan bir ilişki olmadığı, aynı zamanda bu risk belirleyicilerini taşıyanların 10-12 yaş arasındaki sorunlu ebeveyn tutumlarına daha duyarlı olmadıkları bildirilmiştir.<sup>103</sup> Benzer şekilde, Otten ve ark.<sup>104</sup>, ergen esrar kullanımında *DRD4* alelinin ya da ebeveyn izleminin önemli bir etkisini bulamamıştır. Bununla birlikte, dört yıllık takipte, düşük düzeyde ebeveyn izlenimi ile birlikte *DRD4*'ün 7 tekrarlı aleli olan ergenlerin yaşam boyu esrar kullanımı ve esrar kullanım sıklığında artış olduğu, yüksek düzeyde ebeveyn izlemi ile birlikte, 7 tekrarlı aleli olan ergenlerin yaşam boyu esrar kullanımı gösterme olasılıklarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>105</sup> *MAO A* geninin düşük aktiviteli aleline sahip erkek ergenlerde, yüksek aktiviteli alele sahip olanlara göre daha stresli deneyimlere maruz kalındığında kız ergenlerde esrar kullanımını tetiklediği, erkek ergenlerde esrar kullanımının arttığı bulunmuştur. Ergenlerde *COMT* Met/Met genotipine ve yüksek membrana bağlı *COMT* promoter metilasyon oranlarına sahip ergenlerin, Val/Val veya Val/Met genotipine sahip ergenlere göre esrar kullanma olasılığının daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>106</sup>

Bir GWAS çalışmaları meta-analizinde, ilk esrar kullanım yaşı için genetik, paylaşılmış ve paylaşılmamış çevresel etkiler sırasıyla %38,0, %39,0 ve %22,0 bulunmuştur.<sup>107</sup> Ayrıca, kalsiyum-taşıyıcı *ATPaz* geni (*ATP2C2*) rs1574587 polimorfizmi ile ilk esrar kullanım yaşının ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>107</sup> SNP'lerin toplu olarak kullanıldığı bir GCTA çalışmasında ise, esrar kullanımına başlama varyansı %25,0 bulunmuştur.<sup>108</sup> Bir davranış bozukluğu GPS'sinde yüksek puan alan ve dezavantajlı mahallelerde yaşayan Afrikalı Amerikalı gençlerin, düşük GPS'li olanlara kıyasla esrar kullanım bozukluğu kriterlerini karşılama olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>109</sup> Esrar kullanımı poligenik risk skoru (PRS), 12-30 yaş arası esrar kullanım gidişi [yok/düşük (n=844), orta (n=137) ve yüksek (n=186) kullanım]

ve 12-17 yaş arası algılanan akran esrar kullanımı ilişkisini inceleyen bir çalışmada, arkadaşlarının çoğu ya da tamamının esrar kullandığını bildirenlerde PRS skoru daha yüksek, izlemde de kullanım sıklığı artışı ile esrar kullanımına genetik eğilim ilişkili bulunmuştur.<sup>110</sup>

Esrar kullanımının diğer önemli bir yanı, genetik açıdan psikotik bozukluklar ile ilişkisidir.<sup>111</sup> Ebeveyn ve ergen bildirimlerini değerlendiren 16 yaşındaki 4830 ikizde yapılan bir çalışmada kalıtılabilirlik, esrar kullanımı için %37,0, psikotik deneyimler için %27,0-54,0 arasında ve ebeveyne göre değerlendirilen negatif semptomlar için %42,0 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada esrar kullanımının, psikotik deneyimlerdeki varyansın %2,0-5,0'ini açıkladığı, esrar kullanımı ve psikotik deneyimlerin çevresel (özellikle ailesel) faktörlere bağlı olarak birlikte ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>112</sup> Madde kullanımı-psikiyatrik hastalık ilişkisinde, kullanımın kötüye kullanımı-bağımlılığı getirmesi, hastalarda madde kullanımının daha yüksek olması, her iki durumun genetik risk faktörlerinin ilişkili olması gibi sonuçlar direkt nedensel ilişki kurmayı güçleştirmektedir. GWAS çalışmalarının geniş kapsamlı meta-analizinde, tüm genetik varyantlar, yaşam boyu esrar kullanımı varyansının %11,0'ini açıklamaktadır. SNP'ye ve gene dayalı testlerde esrar kullanımı için en güçlü genlerin cell adhesion molecule 2 (CADM2; sinaptik, Ig aile üyesi) ve neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1; gelişim sırasında hücre-matriks etkileşimi ve hücrel farklılaşmada rol, Ig aile üyesi, TTC12-ANKK1-DRD2 gen kümesinde lokalize) olduğu bulunmuştur. Yaşam boyu esrar kullanımında 6 bölgede 8 GWAS bağımsız SNP, 16 bölgede 35 gen, 21 gende farklı ekspresyon düzeyleri, genler içinde madde kullanımı ve risk alma ile ilişkili CADM2 en güçlü olarak, test edilen 25 madde-ruhsal sağlık özellikleri arasından ondördü (sigara içme, alkol kullanımı, şizofreni, ve risk alma dahil) anlamlı olarak ilişkili, esrar kullanımı ile şizofreni riski ilişkili bulunmuştur. Son bir gözden geçirmede, esrar kullanımı ile psikotik bozukluk gelişiminde moderatör etki özellikle AKT1 genotipi (rs2494732 lokus; en yüksek risk C/C taşıyıcılarında) ve COMT Val158Met genotipinde (yüksek risk Val taşıyıcılarında) ön plana çıkarken, DRD2 ve yağ asidi amid hidrolaz genotiplerinin moderatör etkisinin tekrar edilmesine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir. Esrar ve psikoz ilişkisinin iki yönlü olabileceği de belirtilmiştir.<sup>113</sup>

### **Diğer Madde Kullanım Bozuklukları**

Sıçanlarda yapılan çalışmalara göre ergenlerde kafein alımı, bazal dopamin düzeylerini düşürmekte, nükleus akumbenste DRD2, DAT ve adenosin A1 reseptör sentezini artırmakta ve adenosin A2 sentezini azaltmakta, bu yolla erişkinlikte madde (özellikle kokain) duyarlılığını artıran bir faktör gibi görünmektedir.<sup>114,115</sup> Erişkinlikte kafein kullanımı ile CYP1A2 (metabolizma) ve Adenosin A2A (reseptör) polimorfizmleri 300 mg/günden daha az kafein kullananların uyku parametrelerini etkilemekte, T aler taşıyıcılarında uyku latansı ve  $\alpha$  dalgası ile pozitif, N3 evre oranı ve  $\delta$  gücü ile negatif olarak ilişki göstermektedir. rs5751876 TT genotip grubunda kafein kaynaklı anksiyeteye karşı daha fazla duyarlılık bildirilebilir.<sup>116,117</sup> Ergen ve genç erişkin ikizleri kapsayan bir çalışmada, solüsyonlarda kafein keskinliğini algılamada kalıtılabilirlik %30,0 olarak bulunmuştur.<sup>118</sup>

Bilimsel tarama alanlarında halüsinojen (ekstazi) kullanan erişkinlerde 5HT genleri ve CB1 delesyonu tanımlanmışken, çocuk-ergenler ile ilgili herhangi bir genetik çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak ergen sıçanlarda, tekrarlı aralıklı ekstazi maruziyeti sonucu ödül ilişkili öğrenme, biliş, bellek ve nöroendokrin fonksiyon bölgelerinde nöroadaptif değişiklikler olarak kortekste AMPA (GluR2), metabotropik glutamat (mGluR1, mGluR5), NMDA (NR1, NR2A, NR2B), glutamat taşıyıcıları (EAAT1, EAAT2-2), putamende GluR3, NR2A, ve NR2B, hipotalamusta GluR1, GluR3, mGluR1, ve mGluR3 reseptör sentezinde artma, hipokampusta GluR1 sentezinde azalma gerçekleşmiştir.<sup>118</sup>

Uyarıcı kullanım sorunları ile ilgili erişkin çalışmalarında DRD3 (kokain), NET (kokain), VMAT-2 (veziküler monoamin taşıyıcı 2) (amfetamin, stimülan), CB1 delesyonu (stimülan), GHRL (ghrelin/obestatin prepropeptid) (stimülan), growth sekretogoge receptor 1A (GHS-R1A) (stimülan) genleri ve histon asetilasyonu/deasetilasyonu etkisi tanımlanmışken, MAO-A geninin düşük aktiviteli aleline sahip kız ergenlerde, yüksek aktiviteli alele sahip olanlara göre strese maruziyetle kokain kullanımına başlangıç riski artmaktadır.<sup>29</sup>

Uçucu madde ve sedatif/hipnotik/anksiyolitik kullanım sorunları ile ilgili bilimsel yazında çocuk ve ergenlerde yapılan herhangi bir genetik çalışmaya rastlanmamıştır.

### **Sonuç**

Çocuk-ergen MKB'de genetik etkiler genel olarak, yaş, cinsiyet, özgül madde ve kullanım evresinden etkilenmektedir. Alkol-madde kullanımında genetik etki, yaş ve kullanım evresi ilerledikçe artmaktadır. Çocuk ve ergenlerde, genetik etkinin spesifik olmaması, çevresel faktörlerin aracılık edebilmesi hatta çevresel etkilerin daha belirgin olması nedeniyle, genetik çalışmalar daha çok G x E etkileşimleri çerçevesinde yapılmaktadır. Hiçbir genetik analiz yöntemi, varyansı yeterince açıklamamaktadır, dolayısıyla ergenlik döneminde genetik etkinin fenotipik varyansı açıklaması düşüktür. Genetik çalışmalar, çocuk-ergen MKB ile ilgili daha çok tütün/nikotin, alkol ve esrar üzerine odaklanmıştır. Ağırlıklı olarak dopaminerjik (DRD2, DRD4), serotonerjik (5-HTTLPR), GABAerjik (GABRA2, SLC6A1; GABRA6), OXTR, opioid (OPRM1), ve nikotinik reseptör (CHRNA5-CHRNA3-CHRN4) sistemleri incelenmiştir. Ergenlerde madde kullanımına başlama için yenilik arama ve risk alma, düzenli ve/veya yoğun kullanım için maddelerin öznel etkileri, kötüye kullanım ve/veya bağımlılık için madde metabolizması ile ilişkili genleri daha fazla rol oynayabilir. MKB'de yüksek ailesel genetik geçişin ancak az sayıda genin tanımlanmış olması, MKB kliniğinin heterojen olmasından, sıklıkla psikiyatrik komorbiditenin eşlik etmesinden ve genetik kırılmanın sosyal ve kültürel faktörlerle etkileşim içinde olmasından kaynaklanmış olabilir. Aktivite ve kararların otorite figürleri tarafından belirlenmesi ve gelişimsel olarak akran ilişkilerinin ön plana çıkması nedeniyle çocuk ve ergenlerde genetik yatkınlığın etkileri daha silik olabilir. Genetik açıdan yüksek riskli grup olarak aile öyküsü ve/veya çevresel risk faktörü ile birlikte

riskli gen polimorfizmlerinden herhangi birine sahip ergenler akla gelmelidir. Genetik etkinin daha fazla ortaya çıkarılması için çok sayıda genin çok sayıda analiz yöntemiyle spesifik gruplarda çalışılmasına ihtiyaç vardır.

## Etik

### Yazarlık Katkıları

Konsept: C.M., Dizayn: C.M., Analiz veya Yorumlama: C.M., G.K., Literatür Arama: C.M., C.G., F.T.O., Yazan: C.M., C.G., F.T.O., G.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Agrawal A, Verweij KJ, Gillespie NA, Heath AC, Lessov-Schlaggar CN, Martin NG, Nelson EC, Slutske WS, Whitfield JB, Lynskey MT. The genetics of addiction-a translational perspective. *Transl Psychiatry*. 2012;17;2:e140.
- Bukstein MD. Substance use disorder in adolescents: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and consequences, course, assessment, and diagnosis. *UptoDate*. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/substance-use-disorder-in-adolescents-epidemiology-clinical-features-assessment-and-diagnosis>
- Trucco EM, Madan B, Villar M. The Impact of Genes on Adolescent Substance Use: A Developmental Perspective. *Curr Addict Rep*. 2019;6:522-531.
- Vitaro F, Dickson DJ, Brendgen M, Laursen B, Dionne G, Boivin M. The gene-environmental architecture of the development of adolescent substance use. *Psychol Med*. 2018;48:2500-2507.
- Kendler KS, Maes HH, Sundquist K, Ohlsson H, Sundquist J. Genetic and family and community environmental effects on drug abuse in adolescence: a Swedish national twin and sibling study. *Am J Psychiatry*. 2014;171:209-217.
- McGue M, Irons D, Iacono WG. The adolescent origins of substance use disorders: a behavioral genetic perspective. *Nebr Symp Motiv*. 2014;61:31-50.
- Derringer J, Krueger RF, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental contributions to the diversity of substances used in adolescent twins: a longitudinal study of age and sex effects. *Addiction*. 2008;103:1744-1751.
- Nestler EJ, Lüscher C. The Molecular Basis of Drug Addiction: Linking Epigenetic to Synaptic and Circuit Mechanisms. *Neuron*. 2019;102:48-59.
- Tielbeek JJ, Vink JM, Polderman TJC, Popma A, Posthuma D, Verweij KJH. Genetic correlation of antisocial behaviour with alcohol, nicotine, and cannabis use. *Drug Alcohol Depend*. 2018;187:296-299.
- Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:674-682.
- Waaktaar T, Kan KJ, Torgersen S. The genetic and environmental architecture of substance use development from early adolescence into young adulthood: a longitudinal twin study of comorbidity of alcohol, tobacco and illicit drug use. *Addiction*. 2018;113:740-748.
- Rhee SH, Hewitt JK, Young SE, Corley RP, Crowley TJ, Stallings MC. Genetic and environmental influences on substance initiation, use, and problem use in adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1256-1264.
- Yu C, McClellan J. Genetics of Substance Disorders. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2016;25:377-385.
- Young SE, Rhee SH, Stallings MC, Corley RP, Hewitt JK. Genetic and environmental vulnerabilities underlying adolescent substance use and problem use: general or specific? *Behav Genet*. 2006;36:603-615.
- Zheng Y, Brendgen M, Dionne G, Boivin M, Vitaro F. Genetic and environmental influences on developmental trajectories of adolescent alcohol use. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28:1203-1212.
- Guerrini I, Quadri G, Thomson AD. Genetic and environmental interplay in risky drinking in adolescents: a literature review. *Alcohol Alcohol*. 2014;49:138-142.
- Do EK, Prom-Wormley EC, Eaves LJ, Silberg JL, Miles DR, Maes HH. Genetic and Environmental Influences on Smoking Behavior across Adolescence and Young Adulthood in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development and the Transitions to Substance Abuse Follow-Up. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18:43-51.
- Verweij KJ, Zietsch BP, Lynskey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, Boomsma DI, Vink JM. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction*. 2010;105:417-430.
- Vrieze SI, McGue M, Miller MB, Hicks BM, Iacono WG. Three mutually informative ways to understand the genetic relationships among behavioral disinhibition, alcohol use, drug use, nicotine use/dependence, and their co-occurrence: twin biometry, GCTA, and genome-wide scoring. *Behav Genet*. 2013;43:97-107.
- Silberg J, Rutter M, D'Onofrio B, Eaves L. Genetic and environmental risk factors in adolescent substance use. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003;44:664-676.
- Ducci F, Goldman D. The genetic basis of addictive disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35:495-519.
- Hines LA, Morley KI, Mackie C, Lynskey M. Genetic and Environmental Interplay in Adolescent Substance Use Disorders. *Curr Addict Rep*. 2015;2:122-129.
- Esposito-Smythers C, Spirito A, Rizzo C, McGeary JE, Knopik VS. Associations of the DRD2 TaqIA polymorphism with impulsivity and substance use: preliminary results from a clinical sample of adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;93:306-312.
- Mallard TT, Doorley J, Esposito-Smythers CL, McGeary JE. Dopamine D4 Receptor VNTR Polymorphism Associated With Greater Risk for Substance Abuse Among Adolescents With Disruptive Behavior Disorders: Preliminary Results. *Am J Addict*. 2016;25:56-61.
- McGeary JE, Esposito-Smythers C, Spirito A, Monti PM. Associations of the dopamine D4 receptor gene VNTR polymorphism with drug use in adolescent psychiatric inpatients. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007;86:401-406.
- Beach SRH, Brody GH, Lei M-K, Philibert RA. Differential susceptibility to parenting among African American youths: testing the DRD4 hypothesis. *J Fam Psychol*. 2010;24:513-521.
- Brody GH, Beach SR, Philibert RA, Chen YF, Lei MK, Murry VM, Brown AC. Parenting moderates a genetic vulnerability factor in longitudinal increases in youths' substance use. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77:1-11.
- Brody GH, Beach SRH, Philibert RA, Chen Y-F, Murry VM. Prevention effects moderate the association of 5-HTTLPR and youth risk behavior initiation: gene x environment hypotheses tested via a randomized prevention design. *Child Dev*. 2009;80:645-661.
- Stogner JM, Gibson CL. Stressful life events and adolescent drug use: Moderating influences of the MAOA gene. *Journal of Criminal Justice*. 2013;41:357-363.
- Van der Knaap LJ, Schaefer JM, Franken HA, Verhulst FC. Catechol-O-methyltransferase gene methylation and substance use in adolescents: the TRAILS study. *Genes, Brain and Behavior*. 2014;13:618-625.
- Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug

- use in a longitudinal population-representative cohort study. *J Psychopharmacol.* 2017;31:54-61.
32. Trucco EM, Hicks BM, Villafuerte S, Nigg JT, Burmeister M, Zucker RA. Temperament and externalizing behavior as mediators of genetic risk on adolescent substance use. *J Abnorm Psychol.* 2016;125:565-575.
  33. Trucco EM, Villafuerte S, Hussong A, Burmeister M, Zucker RA. Biological underpinnings of an internalizing pathway to alcohol, cigarette, and marijuana use. *J Abnorm Psychol.* 2018;127:79-91.
  34. Arcos-Burgos M, Vélez JI, Martínez AF, Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Richarte V, Roncero C, Cormand B, Fernández-Castillo N, Casas M, Lopera F, Pineda DA, Palacio JD, Acosta-López JE, Cervantes-Henriquez ML, Sánchez-Rojas MG, Puentes-Rozo PJ, Molina BSG, MTA Cooperative Group, Boden MT, Wallis D, Lidbury B, Newman S, Eastaie S, Swanson J, Patel H, Volkow N, Acosta MT, Castellanos FX, de Leon J, Mastronardi CA, Muenke M. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Transl Psychiatry.* 2019;29;9:42.
  35. Seglem KB, Waaktaar T, Ask H, Torgersen S. Genetic and environmental influences on adolescents' smoking involvement: a multi-informant twin study. *Behav Genet.* 2015;45:171-180.
  36. Bares CB, Kendler KS, Maes HH. Racial differences in heritability of cigarette smoking in adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2016;166:75-84.
  37. Bares CB, Kendler KS, Maes HH. Developmental Changes in Genetic and Shared Environmental Contributions to Smoking Initiation and Subsequent Smoking Quantity in Adolescence and Young Adulthood. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18:497-506.
  38. Maes HH, Prom-Wormley E, Eaves LJ, Rhee SH, Hewitt JK, Young S, Corley R, McGue M, Iacono WG, Legerand L, Samek DR, Murrelle EL, Silberg JL, Miles DR, Schieken RM, Beunen GP, Thomis M, Rose RJ, Dick DM, Boomsma DI, Bartels M, Vink JM, Lichtenstein P, White V, Kaprio J, Neale MC. A Genetic Epidemiological Mega Analysis of Smoking Initiation in Adolescents. *Nicotine Tob Res.* 2017;19:401-409.
  39. Lessov-Schlaggar CN, Kristjansson SD, Bucholz KK, Heath AC, Madden PA. Genetic influences on developmental smoking trajectories. *Addiction.* 2012;107:1696-1704.
  40. Hiemstra M, Engels RCME, Barker ED, van Schayck OCP, Otten R. Smoking-specific parenting and smoking onset in adolescence: the role of genes from the dopaminergic system (DRD2, DRD4, DAT1 genotypes). *PLoS One.* 2013;18;8:e61673.
  41. Laucht M, Becker K, Frank J, Schmidt MH, Esser G, Treutlein J, Skowronek MH, Schumann G. Genetic variation in dopamine pathways differentially associated with smoking progression in adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47:673-681.
  42. Audrain-McGovern J, Lerman C, Wileyto EP, Rodriguez D, Shields PG. Interacting effects of genetic predisposition and depression on adolescent smoking progression. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1224-1230.
  43. Macare C, Ducci F, Zhang Y, Ruggeri B, Jia T, Kaakinen M, Kalsi G, Charoen P, Casoni F, Peters J, Bromberg U, Hill M, Buxton J, Blakemore A, Veijola J, Büchel C, Banaschewski T, Bokke ALW, Conrod P, Flor H, Frouin V, Gallinat J, Garavan H, Gowland PA, Heinz A, Ittermann B, Lathrop M, Martinot JL, Paus T, Desrivieres S, Munafò M, Järvelin MR, Schumann G; IMAGEN Consortium. A neurobiological pathway to smoking in adolescence: TTC12-ANKK1-DRD2 variants and reward response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28:1103-1114.
  44. Li H, Li S, Wang Q, Pan L, Jiang F, Yang X, Zhang N, Han M, Jia C. Association of 5-HTTLPR polymorphism with smoking behaviors: A meta-analysis. *Physiol Behav.* 2015;1;152:32-40.
  45. Pampel FC, Boardman JD, Daw J, Stallings MC, Smolen A, Haberstick BC, Widaman KE, Nepl TK, Conger RD. Life events, genetic susceptibility, and smoking among adolescents. *Soc Sci Res.* 2015;54:221-232.
  46. Pérez-Rubio G, López-Flores LA, García-Carmona S, et al. Genetic variants as risk factors for cigarette smoking at an early age and relapse to smoking cessation treatment: A pilot study. *Gene.* 2019;694:93-96.
  47. Hartz SM, Short SE, Saccone NL, Culverhouse R, Chen L, Schwantes-An TH et al. Increased genetic vulnerability to smoking at CHRNA5 in early-onset smokers. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:854-860.
  48. O'Loughlin J, Sylvestre MP, Labbe A, Low NC, Roy-Gagnon MH, Dugas EN, Karp I, Engert JC. Genetic variants and early cigarette smoking and nicotine dependence phenotypes in adolescents. *PLoS One.* 2014;29;9:e115716.
  49. Huang S, Cook DG, Hinks LJ, Chen XH, Ye S, Gilg JA, Jarvis MJ, Whincup PH, Day IN. CYP2A6, MAOA, DBH, DRD4, and 5HT2A genotypes, smoking behaviour and cotinine levels in 1518 UK adolescents. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:839-850.
  50. O'Loughlin J, Paradis G, Kim W, DiFranza J, Meshfedjian G, McMillan-Davey E, Wong S, Hanley J, Tyndale RF. Genetically decreased CYP2A6 and the risk of tobacco dependence: a prospective study of novice smokers. *Tob Control.* 2004;13:422-428.
  51. Ducci F, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen AL, Veijola J, Isohanni M, Charoen P, Coin L, Hoggart C, Ekelund J, Peltonen L, Freimer N, Elliott P, Schumann G, Järvelin MR. TTC12-ANKK1-DRD2 and CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 influence different pathways leading to smoking behavior from adolescence to mid-adulthood. *Biol Psychiatry.* 2011;1;69:650-660.
  52. Belsky DW, Moffitt TE, Baker TB, Biddle AK, Evans JP, Harrington H, Houts R, Meier M, Sugden K, Williams B, Poulton R, Caspi A. Polygenic risk and the developmental progression to heavy, persistent smoking and nicotine dependence: evidence from a 4-decade longitudinal study. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:534-542.
  53. Vrieze SI, McGue M, Iacono WG. The interplay of genes and adolescent development in substance use disorders: leveraging findings from GWAS meta-analyses to test developmental hypotheses about nicotine consumption. *Hum Genet.* 2012;131:791-801.
  54. Boardman JD, Saint Onge JM, Haberstick BC, Timberlake DS, Hewitt JK. Do schools moderate the genetic determinants of smoking? *Behav Genet.* 2008;38:234-246.
  55. Tay N, Macare C, Liu Y, Ruggeri B, Jia T, Chu C, Biondo F, Ing A, Luo Q, Sarkysian D, Banaschewski T, Barker GJ, Bokke ALW, Bromberg U, Büchel C, Quinlan EB, Desrivieres S, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Martinot JL, Artiges E, Nees F, Orfanos DP, Paus T, Poustka L, Hohmann S, Fröhner JH, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Frieling H, Bleich S, Barker ED, Syvänen AC, Rüegg J, Ekström TJ, Bakalkin G, Schumann G; IMAGEN Consortium. Allele-Specific Methylation of SPDEF: A Novel Moderator of Psychosocial Stress and Substance Abuse. *Am J Psychiatry.* 2019;176:146-155.
  56. Skala K, Walter H. Adolescence and Alcohol: a review of the literature. *Neuropsychiatr.* 2013;27:202-211.
  57. Fowler T, Lifford K, Shelton K, Rice F, Thapar A, Neale MC, McBride A, van den Bree MB. Exploring the relationship between genetic and environmental influences on initiation and progression of substance use. *Addiction.* 2007;102:413-422.
  58. Edenberg HJ, McClintick JN. Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;42:2281-2297.
  59. Chi YC, Lee SL, Lee YP, Lai CL, Yin SJ. Modeling of Human Hepatic and Gastrointestinal Ethanol Metabolism with Kinetic-Mechanism-Based Full-Rate Equations of the Component Alcohol Dehydrogenase Isozymes and Allozymes. *Chem Res Toxicol.* 2018;16;31:556-569.
  60. Dodge NC, Jacobson JL, Jacobson SW. Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ADH1B\*3 allele on attention and behavior problems in adolescents exposed to alcohol during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol.* 2014;41:43-50.
  61. Wall TL, Luczak SE, Hiller-Sturmhöfel S. Biology, Genetics, and Environment: Underlying Factors Influencing Alcohol Metabolism. *Alcohol Res.* 2016;38:59-68.
  62. Zaso MJ, Goodhines PA, Wall TL, Park A. Meta-Analysis on Associations of Alcohol Metabolism Genes With Alcohol Use Disorder in East Asians. *Alcohol Alcohol.* 2019;54:216-224.
  63. Olfson E, Edenberg HJ, Nurnberger J Jr, Agrawal A, Bucholz KK, Almasy LA, Chorlian D, Dick DM, Hesselbrock VM, Kramer JR, Kuperman S, Porjesz B, Schuckit MA, Tischfield JA, Wang JC,

- Wetherill L, Foroud TM, Rice J, Goate A, Bierut LJ. An ADH1B variant and peer drinking in progression to adolescent drinking milestones: evidence of a gene-by-environment interaction. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38:2541-2549.
64. Cleveland HH, Schlomer GL, Vandenberg DJ, Wolf PSA, Feinberg ME, Greenberg MT, Spoth RL, Redmond C. Associations between alcohol dehydrogenase genes and alcohol use across early and middle adolescence: Moderation  $\times$  Preventive intervention. *Dev Psychopathol.* 2018;30:297-313.
  65. Ting TT, Huang SY, Chen KH, Tseng CI, Lin KM, Chen CY, Chen WJ. Effects of genetic variants of ADH1B and ALDH2 and social network on continued alcohol drinking among young adolescents in Taiwan. *Drug Alcohol Depend.* 2015;147:38-45.
  66. Chao M, Li X, McGue M. The Causal Role of Alcohol Use in Adolescent Externalizing and Internalizing Problems: A Mendelian Randomization Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41:1953-1960.
  67. Kim J, Park A. A systematic review: Candidate gene and environment interaction on alcohol use and misuse among adolescents and young adults. *Am J Addict.* 2018;10:10.1111/ajad.12755.
  68. van der Zwaluw CS, Engels RCME, Vermulst AA, Franke B. Interaction between dopamine D2 receptor genotype and parental rule-setting in adolescent alcohol use: evidence for a gene-parenting interaction. *Molecular Psychiatry.* 2015;15:727-735.
  69. Mrug S, Windle M. DRD4 and susceptibility to peer influence on alcohol use from adolescence to adulthood. *Drug Alcohol Depend.* 2014;145:168-173.
  70. Griffin AM, Cleveland HH, Schlomer GL, Vandenberg DJ, Feinberg ME. Differential Susceptibility: The Genetic Moderation of Peer Pressure on Alcohol Use. *J Youth Adolesc.* 2015;44:1841-1853.
  71. van der Zwaluw CS, Larsen H, Engels RC. Best friends and alcohol use in adolescence: the role of the dopamine D4 receptor gene. *Addict Biol.* 2012;17:1036-1045.
  72. Park A, Kim J, Zaso MJ, Glatt SJ, Sher KJ, Scott-Sheldon LA, Eckert TL, Vanable PA, Carey KB, Ewart CK, Carey MP. The interaction between the dopamine receptor D4 (DRD4) variable number tandem repeat polymorphism and perceived peer drinking norms in adolescent alcohol use and misuse. *Dev Psychopathol.* 2017;29:173-183.
  73. Costa A, Riedel M, Müller U, Möller HJ, Ettinger U. Relationship between SLC6A3 genotype and striatal dopamine transporter availability: a meta-analysis of human single photon emission computed tomography studies. *Synapse.* 2011;65:998-1005.
  74. Vaske J, Beaver KM, Wright JP, Boisvert D, Schnupp R. An interaction between DAT1 and having an alcoholic father predicts serious alcohol problems in a sample of males. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104:17-22.
  75. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Crouse-Artus M, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. Genetic and environmental predictors of early alcohol use. *Biol Psychiatry.* 2007;61:1228-1234.
  76. Kim J, Park A, Glatt SJ, Eckert TL, Vanable PA, Scott-Sheldon LA, Carey KB, Ewart CK, Carey MP. Interaction effects between the 5-hydroxy tryptamine transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotype and family conflict on adolescent alcohol use and misuse. *Addiction.* 2015;110:289-299.
  77. Nilsson KW, Sjöberg RL, Damberg M, Alm PO, Ohrvik J, Leppert J, Lindström L, Oreland L. Role of the serotonin transporter gene and family function in adolescent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:564-570.
  78. Daw J, Shanahan M, Harris KM, Smolen A, Haberstick B, Boardman JD. Genetic sensitivity to peer behaviors: 5HTTLPR, smoking, and alcohol consumption. *J Health Soc Behav.* 2013;54:92-108.
  79. Cope LM, Munier EC, Trucco EM, Hardee JE, Burmeister M, Zucker RA, Heitzeg MM. Effects of the serotonin transporter gene, sensitivity of response to alcohol, and parental monitoring on risk for problem alcohol use. *Alcohol.* 2017;59:7-16.
  80. McHugh RK, Hofmann SG, Asnaani A, Sawyer AT, Otto MW. The serotonin transporter gene and risk for alcohol dependence: a meta-analytic review. *Drug Alcohol Depend.* 2010;108:1-6.
  81. Skowronek MH, Laucht M, Hohm E, Becker K, Schmidt MH. Interaction between the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter promoter polymorphisms in alcohol and tobacco use among 15-year-olds. *Neurogenetics.* 2006;7:239-246.
  82. Nilsson KW, Sjöberg RL, Wargelius HL, Leppert J, Lindstrom L, Oreland L. The monoamine oxidase A (MAO-A) gene, family function and maltreatment as predictors of destructive behaviour during male adolescent alcohol consumption. *Addiction.* 2007;102:389-398.
  83. Nilsson KW, Wargelius HL, Sjöberg RL, Leppert J, Oreland L. The MAO-A gene, platelet MAO-B activity and psychosocial environment in adolescent female alcohol-related problem behaviour. *Drug Alcohol Depend.* 2008;93:51-62.
  84. Guo G, Wilhelmson K, Hamilton N. Gene-lifecourse interaction for alcohol consumption in adolescence and young adulthood: five monoamine genes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;5;144:417-423.
  85. Miranda R Jr, Reynolds E, Ray L, Justus A, Knopik VS, McGeary J, Meyerson LA. Preliminary evidence for a gene-environment interaction in predicting alcohol use disorders in adolescents. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013;37:325-331.
  86. Ray LA, Hutchison KE. A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28:1789-1795.
  87. Dick DM, Bierut L, Hinrichs A, Fox L, Bucholz KK, Kramer J, Kuperman S, Hesselbrock V, Schuckit M, Almasy L, Tischfield J, Porjesz B, Begleiter H, Nurnberger J Jr, Xuei X, Edenberg HJ, Foroud T. The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behav Genet.* 2006;36:577-590.
  88. Sakai JT, Stallings MC, Crowley TJ, Gelhorn HL, McQueen MB, Ehringer MA. Test of association between GABRA2 (SNP rs279871) and adolescent conduct/alcohol use disorders utilizing a sample of clinic referred youth with serious substance and conduct problems, controls and available first degree relatives. *Drug Alcohol Depend.* 2010;106:199-203.
  89. Melroy W.E, Stephens S.H, Ehringer M.A. Examination of genetic variation in GABRA2 with conduct disorder and alcohol abuse and dependence in a longitudinal study. *Behav Genet.* 2014;44:356-367.
  90. Heitzeg MM, Villafuerte S, Weiland BJ, Enoch MA, Burmeister M, Zubieta JK, Zucker RA. Effect of GABRA2 genotype on development of incentive-motivation circuitry in a sample enriched for alcoholism risk. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:3077-3086.
  91. Adkins DE, Clark SL, Copeland WE, Kennedy M, Conway K, Angold A, Maes H, Liu Y, Kumar G, Erkanli A, Patkar AA, Silberg J, Brown TH, Fergusson DM, Horwood LJ, Eaves L, van den Oord EJ, Sullivan PF, Costello EJ. Genome-Wide Meta-Analysis of Longitudinal Alcohol Consumption Across Youth and Early Adulthood. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18:335-347.
  92. Russell MA, Schlomer GL, Cleveland HH, Feinberg ME, Greenberg MT, Spoth RL, Redmond C, Vandenberg DJ. PROSPER Intervention Effects on Adolescents' Alcohol Misuse Vary by GABRA2 Genotype and Age. *Prev Sci.* 2018;19:27-37.
  93. Brody GH, Chen YF, Beach SR. Differential susceptibility to prevention: GABAergic, dopaminergic, and multilocus effects. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54:863-871.
  94. Blomeyer D, Treutlein J, Esser G, Schmidt MH, Schumann G, Laucht M. Interaction between CRHR1 gene and stressful life events predicts adolescent heavy alcohol use. *Biol Psychiatry.* 2008;63:146-151.
  95. Glaser YG, Zubieta JK, Hsu DT, Villafuerte S, Mickey BJ, Trucco EM, Burmeister M, Zucker RA, Heitzeg MM. Indirect effect of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variation on negative emotionality and alcohol use via right ventrolateral prefrontal cortex. *J Neurosci.* 2014;34:4099-4107.
  96. Goyal N, Aliev F, Latendresse SJ, Kertes DA, Bolland JM, Byck GR, Mustanski B, Salvatore JE, Dick DM. Genes involved in stress

- response and alcohol use among high-risk African American youth. *Subst Abus.* 2016;37:450-458.
97. Clarke TK, Laucht M, Ridinger M, Wodarz N, Rietschel M, Maier W, Lathrop M, Lourdasamy A, Zimmermann US, Desrivieres S, Schumann G. KCNJ6 is associated with adult alcohol dependence and involved in gene × early life stress interactions in adolescent alcohol drinking. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1142-1148.
  98. Desrivieres S, Lourdasamy A, Müller C, Ducci F, Wong CP, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen AL, Isohanni M, Charoen P, Peltonen L, Freimer N, Elliott P, Jarvelin MR, Schumann G. Glucocorticoid receptor (NR3C1) gene polymorphisms and onset of alcohol abuse in adolescents. *Addict Biol.* 2011;16:510-513.
  99. Zheng Y, Albert D, McMahon RJ, Dodge K, Dick D; Conduct Problems Prevention Research Group. Glucocorticoid Receptor (NR3C1) Gene Polymorphism Moderate Intervention Effects on the Developmental Trajectory of African-American Adolescent Alcohol Abuse. *Prev Sci.* 2018;19:79-89.
  100. Cleveland HH, Griffin AM, Wolf PSA, Wiebe RP, Schlomer GL, Feinberg ME, Greenberg MT, Spoth RL, Redmond C, Vandenberg DJ. Transactions Between Substance Use Intervention, the Oxytocin Receptor (OXTR) Gene, and Peer Substance Use Predicting Youth Alcohol Use. *Prev Sci.* 2018;19:15-26.
  101. Mathies LD, Aliev F; COGA Investigators, Davies AG, Dick DM, Bettinger JC. Variation in SWI/SNF Chromatin Remodeling Complex Proteins is Associated with Alcohol Dependence and Antisocial Behavior in Human Populations. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41:2033-2040.
  102. Tay N, Macare C, Liu Y, Ruggeri B, Jia T, Chu C, Biondo F, Ing A, Luo Q, Sarkysian D, Banaschewski T, Barker GJ, Bokde ALW, Bromberg U, Büchel C, Quinlan EB, Desrivieres S, Flor H, Frouin V, Garavan H, Gowland P, Heinz A, Ittermann B, Martinot JL, Artiges E, Nees F, Orfanos DP, Paus T, Poustka L, Hohmann S, Fröhner JH, Smolka MN, Walter H, Whelan R, Frieling H, Bleich S, Barker ED, Syvänen AC, Rüegg J, Ekström TJ, Bakalkin G, Schumann G; IMAGEN Consortium. Allele-Specific Methylation of SPDEF: A Novel Moderator of Psychosocial Stress and Substance Abuse. *Am J Psychiatry.* 2019;176:146-155.
  103. Creemers HE, Harakehc Z, Dick DM, Meyers J, Volleberghc WAM. DRD2 and DRD4 in relation to regular alcohol and cannabis use among adolescents: Does parenting modify the impact of genetic vulnerability? The TRAILS study. *Drug and Alcohol Dependence.* 2011;115:35-42.
  104. Otten R, Barker ED, Huizink AC. The Interplay between Parental Monitoring and the Dopamine D4 Receptor Gene in Adolescent Cannabis Use. *Plos One.* 2012;7:E49432.
  105. van der Knaap LJ, Schaefer JM, Franken IH, Verhulst FC, van Oort FV, Riese H. Catechol-O-methyltransferase gene methylation and substance use in adolescents: the TRAILS study. *Genes Brain Behav.* 2014;13:618-625.
  106. Minică CC, Verweij KJH, van der Most PJ, Mbarek H, Bernard M, van Eijk KR, Lind PA, Liu MZ, Maciejewski DF, Palviainen T, Sánchez-Mora C, Sherva R, Taylor M, Walters RK, Abdellaoui A, Bigdeli TB, Branje SJT, Brown SA, Casas M, Corley RP, Davey-Smith G, Davies GE, Ehli EA, Farrer L, Fedko IO, Garcia-Martínez I, Gordon SD, Hartman CA, Heath AC, Hickie IB, Hickman M, Hopfer CJ, Hottenga JJ, Kahn RS, Kaprio J, Korhonen T, Kranzler HR, Krauter K, van Lier PAC, Madden PAF, Medland SE, Neale MC, Meeus WHJ, Montgomery GW, Nolte IM, Oldehinkel AJ, Pausova Z, Ramos-Quiroga JA, Richarte V, Rose RJ, Shin J, Stallings MC, Wall TL, Ware JJ, Wright MJ, Zhao H, Koot HM, Paus T, Hewitt JK, Ribasés M, Loukola A, Boks MP, Snieder H, Munafò MR, Gelernter J, Boomsma DI, Martin NG, Gillespie NA, Vink JM, Derks EM. Genome-wide association meta-analysis of age at first cannabis use. *Addiction.* 2018;113:2073-2086.
  107. Minică CC, Dolan CV, Hottenga JJ, Pool R; Genome of the Netherlands Consortium; Fedko IO, Mbarek H, Huppertz C, Bartels M, Boomsma DI, Vink JM. Heritability, SNP- and Gene-Based Analyses of Cannabis Use Initiation and Age at Onset. *Behav Genet.* 2015;45:503-513.
  108. Rabinowitz JA, Musci RJ, Milam AJ, Benke K, Uhl GR, Sisto DY, Ialongo NS, Maher BS. The interplay between externalizing disorders polygenic risk scores and contextual factors on the development of marijuana use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2018;191:365-373.
  109. Johnson EC, Tillman R, Aliev F, Meyers JL, Salvatore JE, Anokhin AP, Dick DM, Edenberg HJ, Kramer JR, Kuperman S, McCutcheon VV, Nurnberger JI Jr, Porjesz B, Schuckit MA, Tischfield J, Bucholz KK, Agrawal A. Exploring the relationship between polygenic risk for cannabis use, peer cannabis use and the longitudinal course of cannabis involvement. *Addiction.* 2019;114:687-697.
  110. Pasma JA, Verweij KJH, Gerring Z, Stringer S, Sanchez-Roige S, Treur JL, Abdellaoui A, Nivard MG, Baselmans BML, Ong JS, Ip HF, van der Zee MD, Bartels M, Day FR, Fontanillas P, Elson SL; 23andMe Research Team; de Wit H, Davis LK, MacKillop J; Substance Use Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; International Cannabis Consortium; Derringer JL, Branje SJT, Hartman CA, Heath AC, van Lier PAC, Madden PAF, Mägi R, Meeus W, Montgomery GW, Oldehinkel AJ, Pausova Z, Ramos-Quiroga JA, Paus T, Ribasés M, Kaprio J, Boks MPM, Bell JT, Spector TD, Gelernter J, Boomsma DI, Martin NG, MacGregor S, Perry JRB, Palmer AA, Posthuma D, Munafò MR, Gillespie NA, Derks EM, Vink JM. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. *Nat Neurosci.* 2019;22:1196.
  111. Shakoor S, Zavos HM, McGuire P, Cardno AG, Freeman D, Ronald A. Psychotic experiences are linked to cannabis use in adolescents in the community because of common underlying environmental risk factors. *Psychiatry Res.* 2015;227:144-151.
  112. van der Steur SJ, Batalla A, Bossong MG. Factors Moderating the Association Between Cannabis Use and Psychosis Risk: A Systematic Review. *Brain Sci.* 2020;10:97.
  113. O'Neill CE, Levis SC, Schreiner DC, Amat J, Maier SF, Bachtell RK. Effects of adolescent caffeine consumption on cocaine sensitivity. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40:813-821.
  114. Larson TA, O'Neill CE, Palumbo MP, Bachtell RK. Effects of adolescent caffeine consumption on cocaine self-administration and reinstatement of cocaine seeking. *J Psychopharmacol.* 2018;28:269881118812098.
  115. Southward K, Rutherford-Markwick K, Badenhorst C, Ali A. The Role of Genetics in Moderating the Inter-Individual Differences in the Ergogenicity of Caffeine. *Nutrients.* 2018;10:1352.
  116. Tian DD, Natesan S, White JR, Jr, Paine MF. Effects of Common CYP1A2 Genotypes and Other Key Factors on Intraindividual Variation in the Caffeine Metabolic Ratio: An Exploratory Analysis. *Clin Transl Sci.* 2019;12:39-46.
  117. Hansen JL, Reed DR, Wright MJ, Martin NG, Breslin PA. Heritability and genetic covariation of sensitivity to PROP, SOA, quinine HCl, and caffeine. *Chem Senses.* 2006;31:403-413.
  118. Kindlundh-Högberg AM, Blomqvist A, Malki R, Schiöth HB. Extensive neuroadaptive changes in cortical gene-transcript expressions of the glutamate system in response to repeated intermittent MDMA administration in adolescent rats. *BMC Neurosci.* 2008;9:39.