

Η προσέγγιση της μοριακής γενετικής στην ψυχιατρική

Λ. Φιδάνη,¹ Γ. Καπρίνης²

¹Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ

²Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ

Ψυχιατρική 2002, 13:17-27

Η μοριακή διαλεύκανση των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ψυχικού φαινοτύπου κάθε ατόμου είναι ένας από τους κύριους στόχους της ιατρικής του μέλλοντος. Ήδη, παρά τα ιδιαίτερα προβλήματα που εμφανίζονται στην εφαρμογή των γενετικών μελετών στην ψυχιατρική, έχουν εντοπισθεί χρωμοσωμικές θέσεις σύνδεσης νόσων, όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή, οι διαταραχές προσωπικότητας και ο αλκοολισμός, καθώς και πολυμορφισμοί σε γονίδια που είτε έχουν προδιαθετική είτε προστατευτική δράση. Η γενετική μέθοδος μελέτης με συσχετισμούς γονιδίων και νόσων είναι πιο εύκολα εφαρμόσιμη στην ψυχιατρική, παρότι προϋποθέτει μεγάλο αριθμό ατόμων μελέτης (σποραδικών περιπτώσεων) και υγιών ατόμων, τα οποία αποτελούν την ομάδα ελέγχου για κάθε εθνικότητα που μελετάται. Έτσι βρέθηκαν πολυμορφισμοί που προδιαθέτουν για τη μεν σχιζοφρένεια στα γονίδια του υποδοχέα της σεροτονίνης 2A (5HT2A) και του υποδοχέα της ντοπαμίνης 3 (DRD3), ενώ για τη διπολική διαταραχή στα γονίδια του μεταφορέα της σεροτονίνης (SHTT), της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης (TPH) και της κατεχολομεθυλοτρανσφεράσης (COMT). Για τις διαταραχές προσωπικότητας και τον αλκοολισμό, τα ευρήματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα προς το παρόν. Η ανακάλυψη, με τη βοήθεια των νέων τεχνολογικών μέσων της μοριακής ιατρικής, προδιαθετικών ή προστατευτικών πολυμορφισμών σε γονίδια αναμένεται να βοηθήσει ιδιαίτερα τόσο στη διάγνωση και την κατανόηση της παθογένειας, αλλά και στην ειδική φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

Λέξεις ευρητηρίου: *γονίδια, μέθοδοι μοριακής γενετικής, σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, διαταραχές προσωπικότητας, αλκοολισμός.*

Εισαγωγή

Η πρόσφατη ανακάλυψη γονιδίων που προσδίδουν ευαισθησία στην εμφάνιση ψυχικών νόσων, όπως η σχιζοφρένεια και η μανιοκατάθλιψη, έχει δημιουργήσει τις βάσεις για τον εντοπισμό γονιδίων που καθορίζουν τον ψυχικό φαινότυπο κάθε ατόμου κατά τρόπο ανάλογο των φυσικών χαρακτηριστικών.

Πράγματι, η διαλεύκανση, σε μοριακό επίπεδο, γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ψυχισμού αποτελεί ένα από τα πιο ενδιαφέροντα αντικείμενα έρευνας στον χώρο της Ιατρικής Γενετικής. Ήδη, είναι γνωστό ότι συγκεκριμένα γονίδια καθοδηγούν την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, κωδικοποιούν νευροδιαβιβαστές και τους υποδοχείς τους, καθώς και ένζυμα που ρυθμίζουν τη μετάδοση του σήματος στους νευρώνες. Η εκδήλωση, βέβαια, ψυχικών νόσων προϋποθέτει την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών, αλλά και αναπτυξιακών παραγόντων, των οποίων ο ειδικός ρόλος και η συμμετοχή αναμένεται να διευκρινισθούν με την ανάπτυξη της έρευνας σε αυτό το πεδίο.¹

Παράγοντες στους οποίους οφείλεται η εκδήλωση ψυχικών νόσων

1. Γενετικοί παράγοντες

Η μελέτη των γενετικών παραγόντων βασίζεται σε (α) μονοζυγωτικούς διδύμους, στους οποίους η πιθανότητα εμφάνισης ψυχικής νόσου (όπως η σχιζοφρένεια), εφόσον αυτή έχει εκδηλωθεί στον έναν από τους δύο, είναι 50%, ενώ στην περίπτωση των διζυγωτικών διδύμων αυτό το ποσοστό μειώνεται στο 17%,^{2,3} (β) υιοθετημένα άτομα, στα οποία η πιθανότητα εμφάνισης ψυχικής νόσου είναι ανάλογη με αυτήν των βιολογικών και όχι των θετών γονέων,⁴ και (γ) μεγάλα οικογενειακά δένδρα, στα οποία, παρότι δεν υπάρχει χαρακτηριστικό πρότυπο κληρονομησης, παρατηρείται συνάθροιση περιστατικών η οποία δεν μπορεί να δικαιολογηθεί ως τυχαία ή ως αποτέλεσμα επίδρασης συγκεκριμένου κοινού περιβαλλοντικού παράγοντος.

2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ψυχικών νόσων, είναι η χρήση και κατάχρηση ορισμένων φαρμάκων, τα τραύματα στην κρανιακή χώρα, ιογενείς λοιμώξεις και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.^{1,5} Η θεωρία της πιθανής επίδρασης της γονιδιακής ταυτότητας στην ανάπτυξη κάποιων περιβαλλοντικών συνθηκών⁶ βέβαια επιχειρεί να μειώσει τη σημασία των τελευταίων. Ειδικότερα για τη σχιζοφρένεια έχει ενοχοποιηθεί η εποχή γεννήσεως⁷ και οι αντίστοιχες εποχικές λοιμώξεις,⁸ καθώς και οι γεννήσεις σε αστικές περιοχές.⁹

3. Αναπτυξιακοί παράγοντες

Ως αναπτυξιακοί παράγοντες θεωρούνται επιπλοκές κατά την κύηση, τυχαία συμβάντα κατά την ανάπτυξη του εγκεφάλου που οδηγούν σε ελάττωση των συνάψεων σε ορισμένες περιοχές και ενδομήτριες λοιμώξεις που γενικά επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου.¹⁰ Πολλές μελέτες αφορούν ειδικά στη σχιζοφρένεια, όπου είναι πλέον αποδεκτό πως η ανάπτυξη ώριμων συναπτικών δικτύων προϋποθέτει δυναμική αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και τυχαίων συμβάντων.^{11,12}

Μοριακή γενετική και ψυχιατρική

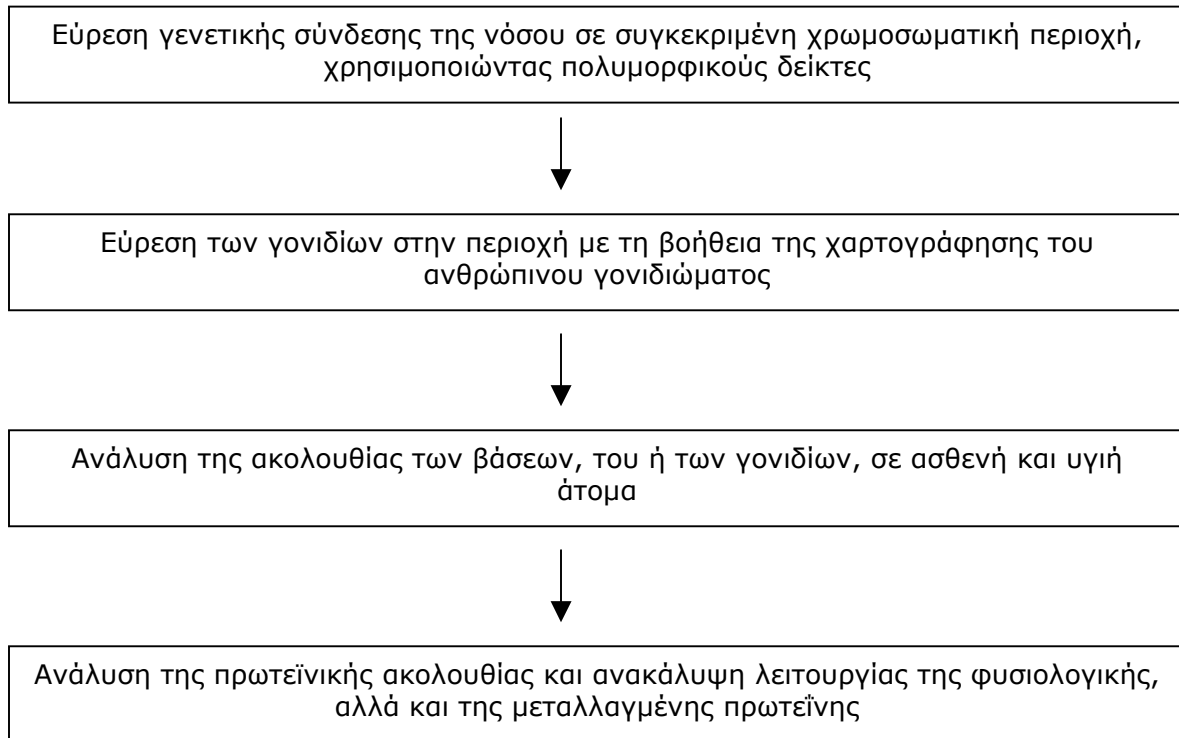
Ο κύριος στόχος της μοριακής γενετικής είναι η εύρεση ενός ή περισσοτέρων γονιδίων, τα οποία να αποτελούν αιτιολογικούς, προδιαθετικούς ή προστατευτικούς παράγοντες για την εμφάνιση μιας νόσου. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι:

- η *κuttingγενετική μελέτη*: η εύρεση χρωμοσωματικής ανωμαλίας (μετάθεση, έλλειμμα, διπλασιασμός) και η ταυτόχρονη κληρονόμησή της σε ασθενείς μπορεί να υποδείξει τη θέση ενός ενεχόμενου γονιδίου,

- η *κλωνοποίηση θέσης ή ανάστροφη γενετική*, η οποία δεν απαιτεί γνώση της παθοφυσιολογίας της νόσου και βασίζεται στη μελέτη της ταυτόχρονης με τη νόσο, κληρονομησης πολυμορφικών γενετικών δεικτών σε μεγάλα οικογενειακά δένδρα (Σχήμα 1) και

- οι μελέτες *συσχετισμού* της εμφάνισης της νόσου με πολυμορφισμούς σε γονίδια.

Η τελευταία μέθοδος είναι η πιο εύκολα εφαρμόσιμη στην ψυχιατρική, αλλά προϋποθέτει τη γνώση κάποιων στοιχείων παθοφυσιολογίας της νόσου, ώστε να μπορεί



Σχήμα 1. Επιγραμματική περιγραφή της μεθόδου κλωνοποίησης θέσης.

μία «έξυπνη» πρόβλεψη για τα υποψήφια γονίδια που θα μελετηθούν. Βάσει αυτής της μεθόδου, και στην πιο απλή μορφή της, μετρούμε τις συχνότητες των αλληλομόρφων ενός γονιδιακού πολυμορφισμού, τις συγκρίνουμε μεταξύ των ομάδων υγιών ατόμων (ομάδα ελέγχου) και ασθενών (ομάδα μελέτης) ίδιας εθνικότητας και παρατηρούμε, εάν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Ειδικά στην ψυχιατρική, η εφαρμογή γενετικών μελετών αντιμετωπίζει ορισμένες δυσχέρειες,¹³ οι οποίες πηγάζουν από:

- τη *διάγνωση* παρά την ύπαρξη συγκεκριμένων κριτηρίων, πολλές ψυχικές νόσοι έχουν πολύ ευρεία συμπτωματολογία, ενώ αντίθετα διαφορετικές νοσολογικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από παρόμοια συμπτωματολογία

- την *ύπαρξη φαινοαντιγράφων*, δηλαδή ασθενών στους οποίους η εμφάνιση της νόσου οφείλεται σε καθαρά εξωτερικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως κατάχρηση φαρμάκων, τραύμα, επιληπτική κρίση κ.λ.π., και όχι στο γενετικό τους υλικό. Η συμμετοχή τους σε μία ερευνητική μελέτη δημιουργεί προβλήματα στην ανάλυση των αποτελεσμάτων

- το *πολυγονιδιακό πρότυπο κληρονομησης*, στο οποίο η εμφάνιση συγκεκριμένου φαινοτύπου οφείλεται στην αλληλεπίδραση πολλών διαφορετικών γονιδίων. Χαρακτηριστικά αναφέρονται, το φαινόμενο της επίστασης, η ταυτόχρονη παρουσία ορισμένων αλληλομόρφων διαφορετικών γονιδίων ως απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση της νόσου, αλλά και η ύπαρξη πρόσθετων τροποποιητικών γονιδίων,

των οποίων η παρουσία επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου ή μεταβάλλει την ηλικία έναρξης συμπτωμάτων

- το *φαινόμενο ατελούς ή μερικής διείσδυσης του φαινοτύπου*, όπου, παρά την παρουσία ενός αιτιολογικού ή προδιαθετικού αλληλομόρφου, η νόσος μπορεί να καθυστερήσει να εκδηλωθεί ή και να μην εμφανισθεί καθόλου. Αυτό το φαινόμενο κυρίως ευθύνεται για τις

διαφορές των αποτελεσμάτων που παρατηρούνται μεταξύ των ερευνητικών ομάδων, οι οποίες εφαρμόζουν τη μέθοδο της κλωνοποίησης θέσης.

Ένα άτομο, ενώ φέρει τον γονότυπο που ευθύνεται για τη νόσο, θεωρείται ως υγιές, με αποτέλεσμα να παρερμηνεύονται τα αποτελέσματα

- τη *γενετική ετερογένεια*, χαρακτηριστική στις ψυχιατρικές νόσους, όπου μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια οδηγούν στο ίδιο φαινοτυπικό αποτέλεσμα χωρίς να έχουν προσθετική δράση

- τις *αλληλεπιδράσεις γονιδίων με περιβαλλοντικούς παράγοντες*, οι οποίοι δεν είναι δυνατόν να ελεγχθούν.

Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί σύνθετα υπολογιστικά προγράμματα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη μοριακή ανάλυση των δεδομένων και τα οποία λαμβάνουν υπόψη τους παραπάνω παράγοντες κατά την προσπάθεια ευρέσεως γενετικής σύνδεσης των νόσων με συγκεκριμένα γονίδια.

Ευρήματα στη σχιζοφρένεια

Η πιθανότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας στον γενικό πληθυσμό είναι 1% και φαίνεται ότι η επικινδυνότητα αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των κοινών γονιδίων, δηλαδή με τον βαθμό συγγένειας ανάμεσα στα υπό μελέτη άτομα και σε αυτά που ήδη εμφανίζουν τη νόσο.² Θεωρείται πλέον αποδεκτό ότι η σχιζοφρένεια οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες κατά 80% και μόνο κατά 20% σε περιβαλλοντικούς.¹⁴

Πολλές ερευνητικές ομάδες χρησιμοποιούν μελέτες γενετικής σύνδεσης, παρά τις δυσκολίες που αυτές εμφανίζουν, και έτσι έχει συσσωρευτεί τελευταία μεγάλος όγκος πληροφοριών. Η εύρεση με αυτό τον τρόπο της ενεχόμενης γονιδιακής περιοχής για μία νόσο προϋποθέτει την ύπαρξη μεγάλων οικογενειακών δένδρων (πάνω από 3 γενεές) και την παρουσία πολυμορφικών δεικτών σε αυτά που να παρέχουν πληροφορίες για την κληρονόμησή τους. Σε ετερογενείς νόσους, όπως η σχιζοφρένεια, ο αριθμός των οικογενειών αλλά και των πολυμορφικών δεικτών που απαιτούνται είναι πολύ μεγάλος.

Η πρώτη γενετική μελέτη στη σχιζοφρένεια έγινε σε μία οικογένεια, στην οποία είχε παρατηρηθεί ότι θείος και ανιψιός έπασχαν από σχιζοφρένεια και παράλληλα είχαν μία συγκεκριμένη δυσμορφία στο πρόσωπο. Η κυτταρογενετική ανάλυση έδειξε ότι και οι δύο είχαν ένα πρόσθετο κομμάτι του χρωμοσώματος 5, το 5q11-13, στο χρωμόσωμα 1. Πράγματι, διαπιστώθηκε γενετική σύνδεση με πολυμορφικούς δείκτες στο χρωμόσωμα 5, σε πέντε οικογένειες από την Ισλανδία και σε δύο από την Αγγλία.¹⁵ Όμως, ακόλουθη μελέτη στη Σουηδία, σε μεγάλα οικογενειακά δένδρα, δεν επαλήθευσε αυτά τα αποτελέσματα.¹⁶

Πρόσφατα, έχουν βρεθεί, με μελέτες συνεργασίας ερευνητικών ομάδων, άλλες θέσεις γενετικής σύνδεσης με τη νόσο όπως οι: 1 q21-q22, 5q21-q31, 6q, 6p24-p22, 8p22-p21, 10p15-p 11, 13q 14.1-q32 και 22q 11.¹⁷⁻²¹

Με την ευκολότερα εφαρμόσιμη μέθοδο των συσχετισμών υποψηφίων γονιδίων, μελετώνται κυρίως γονίδια που εκφράζονται στον εγκέφαλο και βρίσκονται σε ήδη γνωστές θέσεις γενετικής σύνδεσης. Μέχρι σήμερα, οι έρευνες έχουν εστιασθεί σε υποδοχείς και ένζυμα του μεταβολισμού νευροδιαβιβαστών. Έχουν μελετηθεί τα γονίδια:

- των υποδοχέων της σεροτονίνης (5-HT 2A, 5A, και 6)²²⁻²⁵
- της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης (TPH)²⁶

- της κατεχολομεθυλοτρανσφεράσης (COMT)²⁷
- της μονοαμινοξειδάσης (MAO-A)²⁸
- των υποδοχέων της ντοπαμίνης (DRD2, DRD3, DR D4)²⁹⁻³¹
- του υποδοχέα οιστρογόνων α32 - των υποδοχέων βενζοδιαζεπίνης³³
- των υποδοχέων κανναβινοειδών,³⁴ καθώς και
- των νικοτινικών και χολινεργικών υποδοχέων.

Από όλες αυτές τις μελέτες, θετικές συσχετίσεις έχουν κατ' επανάληψη βρεθεί με έναν πολυμορφισμό στο γονίδιο του υποδοχέα της σεροτονίνης 5HT-2A^{21,24,25} και με έναν

πολυμορφισμό στο γονίδιο του υποδοχέα της ντοπαμίνης DRD 3.³⁰ Ο υπότυπος D3 του υποδοχέα είναι λειτουργικά όμοιος με τον D2 και εκφράζεται κυρίως στον ραχιαίο ακουστικό πυρήνα, που είναι στενά συνδεδεμένος με κροταφικές και προμετωπιαίες περιοχές και αποτελεί στόχο πολλών αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Αυτές οι γονιδιακές μεταλλάξεις-πολυμορφισμοί δεν είναι αναγκαίες ή απαραίτητες για την εμφάνιση της νόσου και αναμένεται να υπάρχουν και σε υγιή άτομα σε συχνότητες όχι πολύ διαφορετικές από ότι σε ασθενείς. Για την ανίχνευση λοιπόν στατιστικώς σημαντικών διαφορών, απαιτούνται πολύ μεγάλα δείγματα, ενώ προτεραιότητα πρέπει να δίνεται σε πολυμορφισμούς σε ρυθμιστικές ή μεταγραφικώς ενεργές περιοχές των γονιδίων, οι οποίοι είναι πιθανότερο να έχουν επίδραση στην έκφραση ή τη δομή της αντίστοιχης πρωτεΐνης.²¹

Ταυτόχρονα, γίνεται προσπάθεια να διαχωριστούν κάποιες υποκατηγορίες της νόσου με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, ώστε η μελέτη να απλοποιηθεί, να γίνει πιο συγκεκριμένη και να αντιμετωπιστεί το φαινόμενο της γενετικής ετερογένειας π.χ., στη σχιζοφρένεια με περιοδική κατατονία έχει βρεθεί σύνδεση με πολυμορφικούς γενετικούς δείκτες στο χρωμόσωμα 15q15 σε αρκετές οικογένειες, αλλά και στο χρωμόσωμα 22q13, όπου ο κύριος όγκος των πληροφοριών προήλθε από μία μόνον οικογένεια. Σε αυτή την περιοχή εντοπίζεται το γονίδιο WLK1, το οποίο κωδικοποιεί ένα διαυλο κατιόντων. Το WLK1 φέρει μία μετάλλαξη σε 7 από τα 17 μέλη της οικογένειας που εμφανίζουν τον → συγκεκριμένο → φαινότυπο. Πρόκειται για την C A 1121 (Leu Met), η οποία αναμένεται να εντοπισθεί και σε άλλες οικογένειες με κοινό φαινότυπο.³⁵

Ευρήματα στη διπολική διαταραχή

Η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε έναν από τους δύο μονοζυγωτικούς διδύμους, όταν ο άλλος ήδη νοσεί, είναι 60-75%, ενώ σε συγγενείς πρώτου βαθμού η πιθανότητα αυτή κυμαίνεται μεταξύ 1,5-15%. Και σε αυτή τη νόσο ο τρόπος κληρονομησης θεωρείται πολυπαραγοντικός.^{36,37}

Κυτταρογενετικές μελέτες σε μια οικογένεια στη Σκωτία έχουν ενοχοποιήσει τη χρωμοσωμική μετάθεση t(1:11) και τα γονίδια DISC1 και DISC2 (Disrupted in Schizophrenia), για την εμφάνιση διπολικής διαταραχής από κοινού με σχιζοφρένεια.³⁸⁻⁴⁰ Μελέτες γενετικής σύνδεσης έχουν υποδείξει τις χρωμοσωμικές περιοχές 1q21-42, 4p16, 10q21-26, ολόκληρο το χρωμόσωμα 11,⁴¹ τις περιοχές 12q23-24,⁴² 13q11-32, 16, 18p11, 21, 22q11-12 και ολόκληρο το X.^{36,43} Ειδικά για ασθενείς με διπολική διαταραχή και άριστη απάντηση στη θεραπεία με λίθιο, έχουν βρεθεί δύο θέσεις σύνδεσης, οι 15q14 και 7q11.2, και έτσι θεωρείται ότι αυτοί οι ασθενείς αποτελούν ξεχωριστή βιολογική ομάδα.⁴⁴

Τα κυριότερα υποψήφια γονίδια που έχουν μελετηθεί με μελέτες συσχέτισμού στη διπολική διαταραχή είναι:

- τα γονίδια υποδοχέων της σεροτονίνης 5HT1A, 1Da, 1Dβ, 1F, 2A, 2C, 3A, 6 και 7, για τα οποία δεν βρέθηκε συσχέτιση με τη νόσο,^{37,45-48}
- γονίδια υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), για τα οποία επίσης δεν βρέθηκε συσχέτιση,⁴⁹

- το γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα της σεροτονίνης (SHTT), πολυμορφισμός του οποίου συσχετίζεται θετικά με διπολική διαταραχή πρώιμης ηλικίας έναρξης και ταυτόχρονη παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων. Το μικρό αλληλόμορφο αυτού του πολυμορφισμού οδηγεί σε ελαττωμένη μεταγραφή του γονιδίου και μικρότερη πρόσληψη σεροτονίνης,^{50,51}
- το γονίδιο της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης (TPH), πολυμορφισμός του οποίου έχει συσχετισθεί ειδικά με διπολική διαταραχή που συνοδεύεται από απόπειρες αυτοκτονίας,⁵²
- το γονίδιο της κατεχολομεθυλοτρανσφεράσης (COMT),⁵³ του οποίου ένα αλληλόμορφο οδηγεί σε υψηλές συγκεντρώσεις κατεχολαμίνης στις συνάψεις και συσχετίζεται με ταχείες εναλλαγές μανίας και κατάθλιψης,⁵⁴

Πίνακας 1. Γονίδια και χρωμοσωματικές περιοχές που σχετίζονται με την εκδήλωση ψυχικών νόσων.

Νόσος	Γονίδια	Χρωμοσωματικές περιοχές
Σχιζοφρένεια	5HT2A, DRD3, WLK1, DISC1, DISC2	1q21-q22, 5q11-13, 5q21-q31, 6q, 6p24-22, 8p22p21, 10p15-p11, 13q14.1-q32, 15q15, 22q11, 22q13
Διπολική διαταραχή	5HTT, TPH, COMT	1q21-42, 4p16, 7q11.2, 10q21-26, 11,12q23-24, 13q11-32, 15q14, 16, 18p11, 21, 22q11-12, X
Διαταραχές προσωπικότητας <ul style="list-style-type: none"> • Επιθετικότητα και εκρήξεις θυμού • Βίαιες απόπειρες αυτοκτονίας • Ψυχαναγκαστική νεύρωση • Κρίσεις πανικού 	TPH 5HTT 5HTT, COMT, MAO-A	15q24-26
Αλκοολισμός <ul style="list-style-type: none"> • Με παρορμητική συμπεριφορά • Με αντικοινωνική συμπεριφορά 	5HT2A 5HTT, MAO-A, GABA (A), DRD2, COMT	

- το γονίδιο του υποδοχέα της ντοπαμίνης DRD3, το οποίο θεωρήθηκε στόχος μελέτης λόγω του θετικού συσχετισμού του με τη σχιζοφρένεια, αλλά δεν βρέθηκε κανένας συσχετισμός με τη μανιοκατάθλιψη,⁵⁵ καθώς και
 - το γονίδιο της μονοαμινοξειδάσης-A (MAO-A), για το οποίο επίσης δεν βρέθηκε συσχετισμός.^{28,56}

Ευρήματα στις διαταραχές προσωπικότητας

Οι γονιδιακές μελέτες στην ψυχιατρική επεκτείνονται και στις διαταραχές προσωπικότητας, όπου βέβαια η διάγνωση είναι ακόμη δυσκολότερη. Έτσι, ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης (TPH) έχει συσχετισθεί με επιθετικότητα και εκρήξεις θυμού,⁵⁷ ενώ το μικρό αλληλόμορφο του πολυμορφισμού στο γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HTT) έχει συσχετισθεί με βίαιες προσπάθειες αυτοκτονίας.⁵⁸

Η ψυχαναγκαστική νεύρωση, που εμφανίζεται σε ποσοστό έως 35% ανάμεσα σε συγγενείς πρώτου βαθμού. Περιπτώσεις ψυχαναγκαστικής νεύρωσης με έντονα συμπτώματα συμμετρίας και τάξης έχουν πολύ έντονη γενετική επιρροή και πιστεύεται ότι οφείλονται σε έναν μόνο κυρίαρχο γενετικό τόπο.⁶³

Σε ορισμένους ασθενείς με κρίσεις πανικού και άγχους και φοβίες έχει βρεθεί ένας μικροδιπλασιασμός στο χρωμόσωμα 15q24-26, όπου περιέχονται περίπου 59 γονίδια. Μεταξύ των υποψηφίων είναι το γονίδιο του υποδοχέα της νευροτροφίνης 3 και τα γονίδια των 3 υποομάδων του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Περαιτέρω έρευνες σε αυτό τον τομέα βρίσκονται σε εξέλιξη.⁶⁴

Ευρήματα στον αλκοολισμό

Ακόμη και στον αλκοολισμό, ο οποίος σύμφωνα με επιδημιολογικές έρευνες οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες σε 40-60% των περιπτώσεων,⁶⁵ γίνεται προσπάθεια δημιουργίας μικρότερων κατηγοριών ασθενών, ανάλογα με τη συμπεριφορά τους, ώστε να διευκολυνθεί η μελέτη, ελαττώνοντας την τεράστια ετερογένεια που συναντάται.^{66,67}

Έτσι, ο αλκοολισμός με παρορμητική συμπεριφορά έχει συσχετισθεί με έναν πολυμορφισμό στο γονίδιο 5-HT2A,⁶⁸ ενώ με αντικοινωνική συμπεριφορά με

πολυμορφισμούς στο γονίδιο 5-HTT,⁶⁹ στο γονίδιο MAO-A,⁷⁰ στα γονίδια των υποδοχέων GABA (A) α6, β2, γ2,⁷¹ στο γονίδιο DRD2⁷² και στο γονίδιο της COMT.⁷³ Τα αποτελέσματα αυτά αναμένεται να επαληθευθούν σε μεγαλύτερα δείγματα πληθυσμών.

Μελλοντικοί στόχοι και εφαρμογές

Μετά την ανακάλυψη προδιαθετικών γονιδίων για πολυγονιδιακές νόσους, όπως ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης⁷⁴ και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου,⁷⁵ υπάρχουν βάσιμες ελπίδες ότι βρισκόμαστε κοντά στον εντοπισμό γονιδίων που ευθύνονται για αρκετές ψυχικές νόσους. Για την ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας, που έχει ήδη αρχίσει να αποδίδει καρπούς (Πίνακας 1), θα πρέπει να συλλεχθεί μεγάλος αριθμός δειγμάτων που να αντιπροσωπεύει ομάδες ατόμων από διαφορετικές εθνότητες και στην ανάλυση των δεδομένων που θα προκύψουν να συμμετέχουν πολλές ερευνητικές ομάδες.⁷⁶ Η εύρεση νέων γενετικών δεικτών με τη βοήθεια της χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος και η ανάπτυξη μεθόδων, οι οποίες να επιτρέπουν την ταχεία τυποποίηση γονοτύπων και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, αναμένεται να συμβάλουν καθοριστικά. Είναι φανερό ότι στις ψυχικές νόσους τα γονίδια που μπορούν να ελεγχθούν είναι πάρα πολλά και μελλοντικά αυτό θα γίνεται με την τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του DNA (microarrays), η οποία αντιπροσωπεύει τη σύνδεση της μοριακής βιολογίας με την πληροφορική, δίνοντας τη δυνατότητα αυτόματης και ταυτόχρονης εξέτασης, πάνω σε ένα μικροεπεξεργαστή (microchip), χιλιάδων διαφορετικών πολυμορφισμών.⁷⁷ Η ανακάλυψη προδιαθετικών ή προστατευτικών γενετικών πολυμορφισμών αναμένεται να οδηγήσει σε ακριβέστερη διάγνωση, διαλεύκανση της αιτιολογίας-παθογένειας, αποτελεσματικότερη θεραπεία, αλλά και πρόβλεψη της ανταπόκρισης των ασθενών στη φαρμακοθεραπεία με βάση την ιδιαίτερη γενετική σύσταση κάθε ατόμου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tsuang M. Schizophrenia: Genes and environment. *Biol Psychiatry* 2000, 47:210-220.
2. Gottesman II. Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness. Freeman, New York, 1991.
3. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex behaviors. *Science* 1994, 264: 1733-1739.
4. Burmeister M. Complex Genetics and Implications for psychiatry. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry* 1999, 45:522-533.
5. Tsuang MT, Faraone SV. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1995, 17:161-175.
6. Van Os J, Marcelis M. The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 1998, 32:127-135.
7. Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997, 28:1-38.
8. Franzek E, Beckman H. Gene-environment interaction in schizophrenia: Season-of-

- birth effect reveals etiologically different subgroups. *Psychopathology* 1996, 29:14-26.
9. Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med* 1998, 28:871-879.
 10. Mirnics K, Lewis DA. Genes and subtypes of schizophrenia. *Trends in Molecular Medicine* 2001, 7:281-283.
 11. Murray R, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Edn.)* 1987, 295:681-682.
 12. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44:660-669.
 13. Hyman S.E. Introduction to the complex genetics of mental disorders. *Biol Psychiatry* 1999, 45:518-521.
 14. Cardno A, Marshall EJ, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999, 56:162-168.
 15. Sherrington R, Brynjolfsson J, et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988, 336:164-167.
 16. Detera-Wadleigh JD, Goldin LR, et al. Exclusion of linkage to 5q11-13 in families with schizophrenia and other psychiatric disorders. *Nature* 1989, 340:391-393.
 17. Blouin JL, Dombroski BA, et al. Schizophrenia susceptibility loci on chromosome 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998, 20: 1061-4036.
 18. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Basset AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000, 288:678-682.
 19. Levinson DF, Holmans P, et al. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p and 13q: Schizophrenia Linkage Collaborative Group III. *Am J Hum Genet* 2000, 67:652-653.
 20. Li T, Bai D, Zhao J, Murray RM, Liu X, Sham PC, Collier DA. Family based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol Psychiatry* 2000, 5:77-84.
 21. Bray NJ, Owen MJ. Searching for schizophrenia genes. *Trends in Molecular Medicine* 2001, 7:169-174.
 22. Chiu HJ, Wang YC, Liou JH, Chao CH, Lee H, Tsai KY, Liu WC. Serotonin 6 receptor polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset and cognitive function. *Neuropsychobiology* 2001, 43:113-116.
 23. Iwata N, Ozaki N, Inada T, Goldman D. Association of a 5HT(5A) receptor polymorphism Pro15Ser, to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001, 6:217-219.
 24. Inayama Y, Yoneda H, et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet* 1996, 67:103-105.
 25. Williams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ. The EMAS Collaborative Group meta-analysis of association between the 5HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1997, 349:1221.
 26. Shinkai T, Ohmori O, Suzuki T, Kojima H, Hori H, Terao T, Nakamura J. Polymorphisms of tryptophan hydroxylase gene and the symptomatology of schizophrenia: an association study. *Psychiatr Genet* 2000, 10:165-171.
 27. Egan MF, Goldberg TE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001, 98:6917-6922.

28. Syagailo YV, Stober G, et al. Association analysis of the functional monoamine oxidase. A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 2001, 105:168-171.
29. Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J. Association analysis between two functional dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001, 105:176-178.
30. Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1998, 3:141-149.
31. Jonsson EG, Ivo R, et al. No association between a promoter dopamine D (4) receptor gene variant and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001, 105:525-528.
32. Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Tsai SJ. Estrogen receptor alpha gene polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset, symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001, 11:95-98.
33. Kurumaji A, Nomoto H, Yoshikawa T, Okubo Y, Toru M. An association study between two missense variations of the benzodiazepine receptor (peripheral) gene and schizophrenia in a Japanese sample. *J Neural Transm* 2000, 107:491-500.
34. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000, 10:149-151.
35. Meyer J, Huberth A, et al. A missense mutation in a novel gene encoding a putative cation channel is associated with catatonic schizophrenia in a large pedigree. *Mol Psychiatry* 2001, 6:302-306.
36. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999, 36:585-594.
37. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder. *Neurosc Res* 2001, 40:105-113.
38. St. Clair D, Blackwood D, et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990, 336:13-16.
39. Millar JK, Wilson-Annan JC, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000, 9:1415-1423.
40. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001, 69:428-433.
41. Egeland JA, Gergard D, et al. Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987, 325:783-787.
42. Jacobsen NJ, Lyons I, et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease and their relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum Mol Genet* 1999, 8:1631-1636.
43. DeLisi LE, Craddock NJ, et al. Update on chromosomal locations for psychiatric disorders: report of the interim meeting of chromosome workshop chairpersons from the VIIIth World Congress of Psychiatric Genetics Monterey, California, October, 14-18. *Am J Med Genet* 1999, 96:434-449.
44. Turecki G, Grof P, et al. Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: a pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium. *Mol Psychiatry* 2001, 6:570-578.
45. Mundo E, Zai G, Lee L, Parikh SV, Kennedy JL. The 5HT1 D β receptor gene in bipolar disorder: a family-based association study. *Neuropsychopharmacology* 2001, 25:608-613.
46. Vogt IR, Shimron-Ababanell D, et al. Investigation of the human serotonin 6 (5-HT6) receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000, 96: 217-221.

47. Niesler B, Weiss B, et al. Serotonin receptor gene HTR3A variants in schizophrenic and bipolar affective patients. *Pharmacogenetics* 2001, 11:21-27.
48. Massat I, Souery D, et al. A European multicenter association study of HTR2A receptor polymorphism in bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 2000, 96:136140.
49. Papadimitriou GN, Dikeos DG, Karadima G, Avramopoulos D, Daskalopoulou EG, Stefanis CN. GABA-A receptor beta3 and alpha5 subunit gene cluster on chromosome 15q11-q13 and bipolar disorder: a genetic association study. *Am J Med Genet* 2001 105:317-320.
50. Furlong RA, Ho L, et al. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998, 81: 58-63.
51. Ospina-Duque J, Duque C, et al. An association study of bipolar mood disorder (type 1) with the 5-HTTLRP serotonin transporter polymorphism in a human population isolate from Colombia. *Neurosci Lett* 2000, 292:199-202.
52. Souery D, van Gestel S, et al. Tryptophan hydroxylase polymorphism and suicidality in unipolar and bipolar affective disorders: a multicenter association study. *Biol Psychiatry* 2001, 49:405-409.
53. Biomed European Bipolar Collaboration Group. No association between bipolar disorder and alleles at a functional polymorphism in the COMT gene. *Br J Psychiatry* 1997, 170:526-528.
54. Kirov G, Murphy KC, et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998, 3:342-345.
55. Elvidge G, Jones I, McCandless F, Asherson P, Owen MJ, Craddock N. Allelic variation of a BAI I polymorphism in the DRD3 gene does not influence susceptibility to bipolar disorder: results of analysis and meta-analysis. *Am J Med Genet* 2001, 105:307-311.
56. Furlong R, Ho L, Rubinsztein J, Walsh C, Paykel E, Rubinsztein D. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies meta-analysis, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999, 88:398-406.
57. Manuck SB, Flory JD, Ferrel RE, Dent KM, Manη JJ, Muldoon MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999, 45:603-614.
58. Bellivier F, Szoke A, et al. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000, 48:319322.
59. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li O, Murphy DL. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999, 4:463466.
60. Niehaus DJ, Kinnear CJ, et al. Association between a catechol-o-methyltransferase polymorphism and obsessive-compulsive disorder in the Afrikaner population. *J Affect Disord* 2001, 65:61-65.
61. Schindler KM, Richter MA, Kennedy JL, Pato MT, Pato CN. Association between homozygosity at the COMT gene locus and obsessive compulsive disorder. *Am J Med Genet* 2000, 96:721-724.
62. Karayiorgou M, Sobin C, et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1999, 45:1178-1189.
63. Alsobrook II JP, Leckman JF, Goodman WK, Rasmussen SA, Pauls DL. Segregation analysis of obsessive-compulsive disorder using symptom-based factor scores. *Am J Med Genet* 1999, 88:669-675.

64. Gratacos M, Nadal M, et al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell* 2001, 106:367-379.
65. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52:374-383.
66. Buckland PR. Genetic association studies of alcoholism problems with the candidate gene approach. *Alcohol Alcohol* 2001, 36:99-103.
67. Limosin F, Ades J, Gorwood P. Relationships between antisocial personality and alcoholism: genetic hypotheses. *Eur Psychiatry* 2000, 15:123-128.
68. Preuss UW, Koller G, Bondy B, Bahlmann M, Soyka M. Impulsive traits and 5-HT_{2A} receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology* 2001, 43:186-191.
69. Lichtermann D, Hranilovic D, et al. Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. *Am J Psychiatry* 2000, 157:2045-2047.
70. Parsian A. Sequence analysis of exon 8 of MAO-A gene in alcoholics with antisocial personality and normal controls. *Genomics* 1999, 55:290-295.
71. Sander T, Baill D, et al. Association analysis of sequence variants of GABA (A) alpha6, beta2, and gamma2 gene cluster and alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, 23:427-431.
72. Hill SY, Zezza N, Wipprecht G, Xu J, Neiswanger K. Linkage studies of D2 and D4 receptor genes and alcoholism. *Am J Med Genet* 1999, 88:676-685.
73. Tiihonen J, Hallikainen T, et al. Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Mol Psychiatry* 1999, 4:286-289.
74. Horikawa Y, Oda N, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain -10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genet* 2000, 26:163.
75. Hugot J-P, Chamaillard M, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001, 411:599.
76. Gershon E, Kelsoe J, Kendler K, Watson J. A scientific opportunity. *Science* 2001, 294:957.
77. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *TINS* 2001, 24: 479-486.