

GENETICĂ ȘI AFECTIVITATE

V. SIMIONESCU, I. HAULICĂ, Gioconda DOBRESU,
Oana Cristina ZAHARIA, Roxana SIMIONESCU,
Loredana Maria BELCEANU, D.G. LUPU

Abstract:

The authors go over the genetic psychiatry and molecular psychiatry researcher's efforts in their attempt to decipher the genetic basis of affectivity. There are analyzed in a critical way the proofs brought by several methods of genetic exploration. The conclusion that can be drawn from this level of research is that the family studies, those on twins, linkage studies and on individual genes can only answer to a small part of the multitude of questions related to this exciting subject.

Este, oare, posibil să râdem, să plângem, să iubim sau să urâm, să fim docili sau agresivi, ș.a.m.d. la comanda unor gene?

De la remarcabila descriere a structurii dublu-helicoidale a ADN-ului, de către Cuando Francis Crick și James Watson în urmă cu mai bine de 50 de ani, descoperirile din domeniul geneticii au continuat în progresie geometrică, determinând apariția a numeroase discipline conexe, care leagă aspectele determinismului ereditar de specificul patologiei. În acest context se înscrie și apariția Psihiatriei Genetice, iar mai apoi a Psihiatriei Moleculare, științe interdisciplinare axate pe identificarea eventualelor gene capabile să determine sau să influențeze exprimarea psihică a individului, pe studiul elucidării legilor în baza cărora se realizează transmiterea acestor gene patologice la urmași și pe descifrarea mecanismelor neurobiologice pe care genele patologice le declanșează, astfel încât să determine instalarea unor tablouri psihopatologice.

Descoperirile din domeniul psihiatriei biologice și, în special, cele legate de neurotransmisia interneuronală, coroborate cu numeroasele tehnici și metode de cercetare genetică au modificat, în ultimii ani, concepțiile clasice privitoare la transmisibilitatea genetică a proceselor afective și au adus noi dovezi legate de posibilitatea transmiterii ereditare a unora dintre tulburările afective.

De aproape un deceniu, ne aflăm în „era postgenomică a medicinei” și, așa cum era și firesc, o sumedenie de întrebări firești legate de corelația „genetică-afectivitate” se nasc în mintea fiecăruia dintre noi.

**ARE ÎNTR-ADEVĂR AFECTIVITATEA UN DETERMINISM GENETIC ?
DACĂ DA, UNDE SUNT AMPLASATE GENELE RESPONSABILE ?
CARE SUNT MECANISMELE DE TRANSMITERE
A CARACTERELOR AFECTIVE?
CARE SUNT LEGILE CARE GUVERNEAZĂ TRANSMITEREA
TRĂSĂTURILOR AFECTIV-EMOȚIONALE LA URMAȘI ?**

Iată doar câteva dintre întrebările care frământă lumea medicală de astăzi și la care vom încerca să răspundem în câteva minute, fără a avea nici un moment pretenția epuizării unui astfel de provocator și mereu actual subiect ! Încă de la începutul acestei prezentări, trebuie să subliniem faptul că cercetările axate în această direcție sunt abia la început de drum. De asemenea, trebuie știut că din cele peste 65 de tehnici și metode utilizate astăzi în cercetarea genetică doar câteva sunt

aplicabile în psihiatria genetică și moleculară. Și, cu toate acestea, rezultatele cercetărilor sunt încurajatoare.

Prima întrebare la care încercăm să găsim un răspuns este cea legată de determinismul genetic al afectivității. Observații legate de transmisibilitatea unora dintre trăsăturile afective de la progenitori la urmași au fost remarcate de multă vreme, însă, primele studii în acest sens au fost consemnate începând cu a doua jumătate a secolului XX. Cu toții cunoaștem că multe din trăsăturile afectiv-emoționale ale părinților se regăsesc exprimate și în trăsăturile temperamentale și afectiv-emoționale ale descendenților. Probabilitatea moștenirii diferitelor categorii temperamentale este diferit ilustrată în literatura de specialitate, cifrele variind între 10 și 40%. Proverbul devenit clasic „ce naște din pisică șoareci mănâncă” pare a fi valabil și în cazul transmiterii însușirilor afective la specia umană. Există, totuși, un procent însemnat de cazuri în care însușirile temperamentale și reactivitatea afectiv-emoțională nu seamănă deloc cu cea a progenitorilor. Mai mult, unii psihologi susțin că și în familiile unde există similitudine între modalitatea de răspuns afectiv a părinților și copiilor, asemănarea s-ar datora, mai degrabă, „copierii” modelului parental de comportament afectiv și nicidecum factorilor genetici. Controversele pe această temă continuă și astăzi.

Așa cum este deja cunoscut, pe cele 23 de perechi de cormozomi umani se află cca 35.000 de gene, totalizând aproximativ 3 miliarde de nucleotide ADN. Screening-ul genetic efectuat la indivizii sănătoși și cu tulburări afective, în încercarea de a localiza genele care influențează exprimarea afectivității, nu a adus rezultate notabile. Acesta este și motivul pentru care cercetările genetice și-au reorientat atenția către acele situații în care exprimarea trăsăturilor afective este evidentă, maximală și ușor de identificat. Astfel de situații le oferă tulburările psihice afective, în care modificările tonusului afectiv-emoțional sunt pregnante și unde există probabilitatea cea mai mare de a decela eventuale modificări ale genomului. Deși alegerea bolnavului psihic conferă o mărire evidentă a șanselor, decelarea genelor cu răsunet asupra comportamentului afectiv al individului nu este nicidecum ușoară, cunoscut fiind faptul că oamenii oricum diferă genetic între ei prin modificarea survenită în genom la una din fiecare o mie de perechi de baze. Or, la dimensiunile imense ale genomului uman, o astfel de căutare echivalează cu binecunoscuta expresie: „a căuta gena (genele) afectivității este ca și cum ai căuta acul în carul cu fân”.

Această muncă de „Sisif” nu a dezarmat nicidecum cercetarea genetică. În încercarea găsirii răspunsului adecvat, investigațiile genetice s-au efectuat la pacienții cu tulburări afective majore, respectiv: tulburarea afectivă bipolară tip I (în care episoadele depresive sunt de 3-4 ori mai frecvente decât cele maniacale), tulburarea afectivă bipolară tip II (cu episoade depresive de 35-37 ori mai frecvente decât cele maniacale), tulburarea schizoafectivă și depresia majoră recurentă. Sindromul maniacal și cel depresiv sunt două stări emoțional-afective diametral opuse, situate la extremitățile „diapazonului” afectiv-emoțional și sunt relativ ușor de diagnosticat și de urmărit sub aspectul penetrabilității lor la generațiile următoare.

Studiile orientate în scopul cercetării bazelor genetice ale afectivității la pacienții cu tulburări afective au avut 4 mari direcții:

- 1) Studiile familiale
- 2) Studiile pe gemeni
- 3) Studiile de înlănțuire genică (linkage)
- 4) Studiile pe gene individuale.

1- Studiile familiale

Studiile efectuate pe familiile bolnavilor cu depresie majoră sau cu tulburare afectivă bipolară au arătat că există o mai mare segregare a acestor tulburări afective în rândul membrilor respectivelor familii [1, 2, 3]. Rata de transmitere la rudele de gradul I a tulburării bipolare tip I este de 4-24%, a tulburării bipolare tip II este de 1-5%, iar a tulburării depresive majore este de 4-24%. Interesant este faptul că valori identice s-au găsit și în cazul schizofreniilor și al tulburării schizoafective. S-a constatat că există o predispoziție mai mare la descendenți de a dezvolta oricare dintre tulburările psihice majore, și nu neapărat identică sub aspect clinic cu a progenitorilor. Astfel, dacă unul dintre progenitori suferea de o tulburare bipolară, descendenții lor pot dezvolta fie schizo-

frenia, fie tulburarea schizoafectivă, fie tulburarea depresivă majoră, psihoza indusă de substanțe sau tulburări delirante. De altfel, există câteva studii care subliniază coagregarea „schizofrenii-tulburare bipolară” în familiile cu probanzi schizofreni sau în cele cu probanzi bipolari [4, 5]. În alte studii, s-a constatat că prezența în familie a mai mult de un singur membru cu tulburare bipolară crește de aproape patru ori riscul apariției la urmași a schizofreniei [5, 6]. Tulburarea schizoafectivă prezintă același risc de transmitere la urmași, iar forma clinică în care aceasta se transmite poate lua aspectul schizofreniei, al tulburării bipolare sau al depresiei majore (fig. 1).

Aceste constatări au condus la ipoteza conform căreia, una sau mai multe gene ar putea fi responsabile de transmiterea la descendenți a susceptibilității apariției unui grup de tulburări psihice, respectiv: a schizofreniei, a tulburării schizoafective, a psihozei bipolare, a depresiei majore și a predispoziției la droguri [6]. Din această perspectivă, psihozele ar putea reprezenta o exprimare fenotipică a unui grup de gene care se transmit de la o generație la alta. În funcție de corelațiile care se realizează între aceste gene, dar și în funcție de influențele pe care le exercită mediul înconjurător, individul va dezvolta una sau alta din formele nosologice ale psihozelor. Așadar, având ca model transmiterea genetică a predispoziției pentru bolile afective, psihiatria genetică presupune că în genomul uman ar putea fi codificate trăsăturile afectiv-emoționale. Observațiile clinice ale psihiatrilor vin să întărească ipoteza genetică a transmisibilității unora dintre bolile psihice. În acest sens psihiatrii au constatat la mai bine de 60% din cazurile consultate modificări psihice subclinice, discrete, izolate, la unul sau ambii părinți ai bolnavilor cu psihoză afectivă. Chiar și atunci când părinții bolnavului psihic erau aparent sănătoși, anamneza a putut decela modificări infraclinice la aparținători sau prezența psihozei la generațiile anterioare. De multe ori, tulburarea afectivă și schizofreniile au apărut în aceeași familie, executând uneori „salturi” de peste 3-4 generații [7, 8].

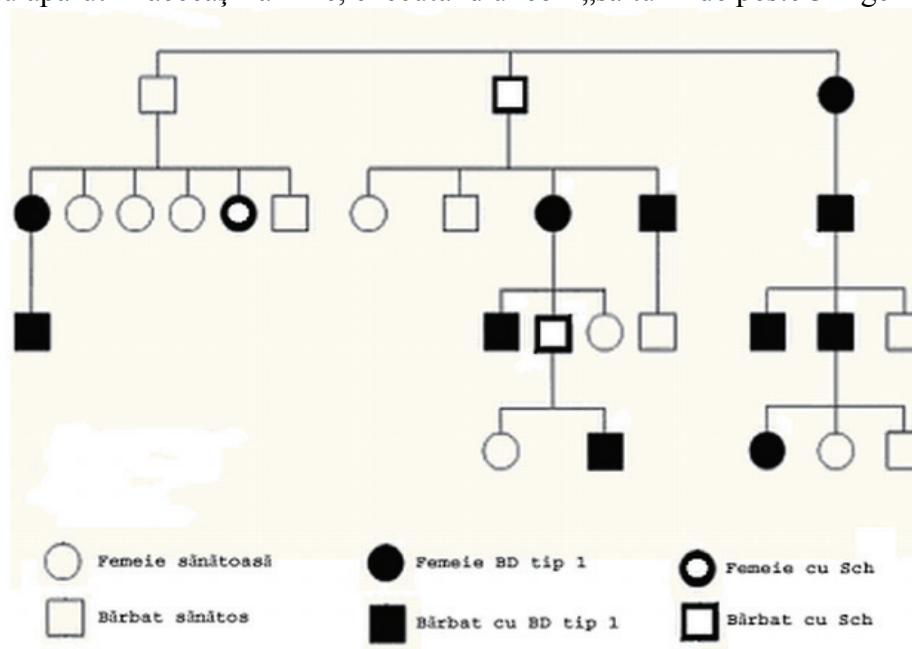


Fig. 1 Transmiterea ereditară a psihozelor într-o fraterie de 3

Studiile efectuate în familiile cu copii adoptați au confirmat transmisibilitatea trăsăturilor afective de la părinții biologici la copii, dar și importanța factorilor de mediu în remodelarea trăsăturilor afective.

2- Studiile pe gemeni

Rata concordanței pentru tulburarea bipolară tip 1 la gemenii monoziagoți este de 47-56%, iar la gemenii monoziagoți de 12-16% și constituie un solid argument în favoarea transmiterii genetice a acestei boli. La cazurile de boală cu o simptomatologie severă, câteva studii au raportat o rată a concordanței pentru gemenii monoziagoți superioară cifrei de 80% [9, 10]. Mai mult, studiile au stabilit că dacă la unul din gemenii univitelini este prezent diagnosticul de psihoză (schizofrenii, tulburare

schizoafectivă, tulburare bipolară), riscul de a dezvolta o psihoză este foarte crescut pentru celălalt geamăn. Maudsley Bipolar Twin Study este unul dintre cele mai laborioase studii în desfășurare, inițiat de Institutul de Psihiatrie din Londra, care investighează genetica tulburării bipolare la cuplurile de gemeni. Pe un lot de 224 perechi de gemeni (106 monoziagoți și 118 dizigoți) cu schizofrenie, tulburare bipolară și tulburare schizoafectivă, s-a constatat că există o concordanță perfectă a diagnosticului la 82-85% din perechi. Acest fapt sugerează faptul că cele trei psihoze sunt localizate pe aceeași genă sau cuplu de gene, care se transmit „în bloc” urmașilor [11]. Dacă, într-adevăr, așa stau lucrurile, este foarte probabil ca argumentele aduse de genetică să determine o reevaluare și rearanjare și reclasificare a bolilor psihice, care să încadreze psihozele în aceeași grupă etiopatogenică. Rezultă că studiile pe gemeni au adus și mai multe argumente în favoarea caracterului ereditar al tulburărilor psihotice și, foarte probabil, prin analogie, și al transmiterii caracterelor afectiv-emoționale la urmași.

3- Studiile de înlănțuire genică (linkage)

Există numeroase studii genetice în care sunt citați anumiți loci cromozomiali ca fiind purtătorii unor gene dotate cu un risc crescut pentru tulburarea afectivă bipolară și schizofrenii. Mai multe studii meta-analitice consideră că sunt elocvente dovezile privitoare la predispoziția pentru schizofrenii în cazul unor localizări precum (tabel I): 6p24-22, 1q21-22 și 13q32-43 [12].

Tabel I

Autorii	Localizarea	Tulburarea psihică
Owen M., Williams N., O'Donovan M. (2003); Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H. et al. (2003)	6p24-22	Schizofrenii
	1q21-22	Schizofrenii
	13q32-43	Schizofrenii
Baron M. (2001); Owen M., Williams N., O'Donovan M. (2003); Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H., et al. (2003); Berrettini W.H. (2000); Segurado R., Detera-Wadleigh S.D., Levinson D.F., et al. (2003)	8p21-2	Schizofrenii
	6p22	Schizofrenii
	6q21-25	Schizofrenii
	22q11-12	Schizofrenii
	5q21-33	Schizofrenii
	10p15-11	Schizofrenii
Berrettini W.H. (2000); Segurado R., Detera-Wadleigh S.D., Levinson D.F., et al. (2003)	1q42	Schizofrenii
	18q22	Tulburări afective
	21q21	Tulburări afective
	4p16	Tulburări afective
Badner J.A., Gershon E.S. (2002)	12q24	Tulburări afective
	13q	Tulburări afective
Baron M. (2001); Berrettini W.H. (2000); Badner J.A., Gershon E.S. (2002); Bramon E., Sham P.C. (2001); Sklar P., Gabriel S.B., McInnis M.G., et al. (2002)	22q	Tulburări afective
	1q32	Schizofrenii sau Tulburări afective
	10p11-15	
	13q32	
	18p11.2	
	22q11-13	

O localizare genică sugestivă pentru predispoziția la schizofrenii s-a identificat și pe brațul scurt al cromozomului 8, în subbanda 2, banda 1, regiunea 2 (8p21-2), 6p22, 6q21-25, 22q11-12,

5q21-33, 10p15-11 și 1q42 [12, 14-17]. Scanarea genomului la pacienții cu tulburare afectivă nu a avut același succes ca în cazul schizofreniilor, deși meta-analiza rezultatelor publicate de mai mulți cercetători acordă șanse genelor localizate în pozițiile 18q22, 21q21, 4p16, 12q24, 13q și 22q [16, 17, 18].

Și alte studii meta-analitice au identificat sediul unor gene capabile să transmită urmașilor o dublă predispoziție, atât pentru schizofrenii, cât și pentru tulburarea afectivă: 1q32, 10p11-15, 13q32, 18p11.2 și 22q11-13 [13, 16, 18, 19, 20]. Reamintim că pe o bandă cromozomială se află cel puțin 20-30 de gene.

Demne de remarcat sunt cele două gene candidate pentru apariția shizofreniilor și tulburării bipolare, cunoscute sub denumirea de gena *DISC1* (*Disrupted in Schizophrenia 1*) și gena *COMT* (*Catechol-O-Methyl-Transferase*), care sunt situate pe harta genomului în poziția 1q42 și respectiv 22q11 (vezi tabel I, boxele hașurate).

Rezultă că cercetarea înlănțuirilor genice la pacienții cu tulburări afective a apropiat și mai mult psihiatria genetică de una din țintele propuse: decelarea genelor responsabile de instalarea psihozelor afective.

4- Studiile pe gene individuale

Acest tip de studii s-a realizat în ultimii ani și are astăzi o amploare mereu crescândă. Cele mai multe dintre studii sunt singulare și nu au fost confirmate încă, iar unele sunt puse chiar sub semnul îndoielii. Cu toate acestea, ele nici nu au fost infirmate, astfel încât opinia generală a cercetătorilor este unanimă: sunt necesare, în continuare, investigații în direcția detectării genelor implicate în patologia psihiatrică. Dacă tulburările psihice afective pot fi provocate de anomalii ale unor gene, atunci este clar că și genele afectivității trebuie căutate tot pe aceste gene.

Dintre posibilele gene care ar purta riscul pentru schizofrenie sunt citate (tabel II): gena *DISC1* de pe brațul lung al cromozomului 1 (1q42), gena *COMT* ce ocupă poziția 22q11, gena *dysbindinei* situată pe brațul scurt al cromozomul 6 (6p22.3), *neuregulina 1* (*NRG1*) pe 8p12, gena *activatoare a d-aminoacid-oxidazei* (*DAOA* sau *G72/G30*) pe 13q33, gena pentru factorul neurotrofic derivat din creier (*BDNF*) pe 11p14.1 și gena *reglatoare a semnalului proteinelor G* (*RGS4*) de pe brațul lung al cromozomului 1 (1q23) [21-37].

Disrupted in schizophrenia 1 este proteina sintetizată la comanda genei *DISC1*, o proteină cu multiple funcții celulare, prezentă în nucleu, citoplasmă și mitocondrii. Catechol-O-metil transferaza este una din cele mai importante enzime de degradare a catecholaminelor (dopamina, adrenalina și noradrenalina), îndeplinind rol determinant în neurotransmisie. Este situată în citoplasma neuronului postsinaptic. *Dysbindina* este un polipeptid, component al complexului proteic asociat dystrofinei din mușchii scheletici, nervii periferici și neuronii cerebrali. *Neuregulina 1* este una din cele patru proteine izoforme care se cuplează cu receptorii EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) de pe suprafața celulelor epiteliale, cuplaj care intervine în reglarea activității tirozin-kinazei. Proteina activatoare a d-aminoacid oxidazei (*DAOA* sau *G72*) se găsește în creier, măduva spinării și testicule. Ea activează d-aminoacid oxidaza, o enzimă peroxisomală. Factorul neurotrofic derivat din creier (*BDNF*) este o proteină ce aparține familiei neurotrofinelor. El acționează la nivelul neuronilor, facilitându-le diferențierea, creșterea, supraviețuirea și înmugurirea. *BDNF* este foarte activ în hipocampus, cortex și nucleii bazali ai creierului, fiind responsabilă de realizarea funcțiilor mnezice, a învățatului și gândirii. Reglatorul 4 al semnalului proteinei G este o proteină care modulează activitatea tuturor receptorilor aparținând familiei proteinelor G, rolul său fiind acela de modulare a neurotransmisiei.

Tabel II

Gena	Localizarea	Disfuncția	Tulburarea psihică
<i>DISC1</i>	1q42	Anomalii ale proteinei <i>Disrupted in schizophrenia 1</i> produc inhibarea proceselor de creștere neuronală, înmugurire axonală, transport axonal și poziționare neuronală (în fazele embrionare)	Schizofrenii
<i>COMT</i>	22q11	Disfuncția enzimei catechol-O-metil transferaza, dată de înlocuirea valinei din poziția 158 cu metionina, constă în exacerbaria degradării dopaminei, fapt ce determină diminuarea semnalului dopaminergic în creier	Schizofrenii
<i>Dysbindina</i> sau <i>DTNBP1</i>	6p22.3	Ipotetic, disfuncția dystrobrevinei legată de proteina 1 de la nivel neural provoacă o diminuare a expresivității genei, urmată de creșterea numărului de receptori dopaminici D2 la suprafața neuronilor	Schizofrenii
<i>Neuregulina 1</i>	8p12	Mecanism necunoscut	Schizofrenii
<i>DAOA</i>	13q33	Lipsa activării enzimei d-aminoacid-oxidazei	Schizofrenii
<i>BDNF</i>	11p14.1	Lipsa activității factorului neurotrofic derivat din creier	Schizofrenii
<i>GRS4</i>	1q32	Cele două variante de GRS4 anormale produc o întârziere a intrării în acțiune a celui de-al doilea sistem de semnalizare intraneuronală (AC, PIP2, Calmodulina)	Schizofrenii

Un alt grup de gene care, inițial, au fost implicate în etiologia genetică a schizofreniei, au fost recent nominalizate a fi responsabile și de apariția tulburărilor afective. Printre acestea sunt citate: gena *DAOA*, gena *BDNF*, gena *DISC1* și gena *NRG1* [38-42].

Un important număr de cercetări au nominalizat mai multe gene ca fiind foarte probabil implicate în determinismul genetic al tulburărilor afective. Vom descrie doar câteva dintre aceste gene și mecanismul lor vis-à-vis de tulburările afective:

TRPM2 (Transient Receptor Potential cation channel, subfamily M, member 2) situat la nivelul 21q22.3; gena codifică o proteină (melastatina tip 2) care face parte din structura unui canal ionic pentru calciu, situat pe membranele neuronale. Sinteza unei melastatine tip 2 anormale are ca efect constituirea unor canale pentru calciu disfuncționale, incapabile să reacționeze la stresul oxidativ. În felul acesta, în timpul stresului oxidativ lumenului canalicular rămâne permanent deschis, fapt ce favorizează influxul excesiv al ionilor de calciu, urmat de activarea mecanismelor apoptice [43].

– *GPR50* (G Protein-coupled Receptor 50) este o genă situată la nivelul Xq28, care conține informația pentru sinteza unei proteine din constituția receptorilor pentru melatonină MT1 și MT2;

nu se cunoaște exact modul în care această genă intervine în predispoziția pentru dezvoltarea tulburării afective [44], dar este cunoscut rolul pe care melatonina epifizară îl joacă în reglarea ciclului circadian și legătura anatomo-funcțională care există între somn și afectivitate.

- *Citron* este gena care conține informația pentru Citron-kinază, o proteină care intervine în procesele de citokineză neuronală în fazele embrionare ale formării SNC. Este localizată la nivelul 12q24 [45].

- *GCHI* (GTP Cyclo-Hydrolaza I) este gena situată la nivelul 14q22.2. Ea codifică structura enzimei cu același nume, o enzimă cu rol limitant în biosinteza BH₄ (tetrahidrobiopterina), un cofactor ce intră în structura tirozinei și a triptofan-hidroxilazei. După cum este cunoscut, tirozina și triptofan-hidroxilaza intervin, la rândul lor, în biosinteza unor hormoni și neurotransmițători precum dopamina, noradrenalina, adrenalina și serotonina [46]. Deficitul de tetrahidrobiopterină în geneza simptomelor depresive este deja bine cunoscut în psihopatologia biologică. Determinări foarte precise au arătat că înlocuirea guaninei (G) cu timina (T) la nivelul unui singur nucleotid din perechea de baze situată în poziția 959 pb determină modificarea codonului ATG în ATT. S-a observat că noua alelă formată, conținând caractere anormale, are o putere de penetrare în populație mai mare decât alela normală.

- *MLC1* este o genă care codifică un transportor membranar, care are aceeași denumire cu boala neurologică pe care o produce: megalencefalic leucoencefalopatia cu cistis subcortical tip 1. Gena este situată pe banda 3 a regiunii 1 de pe brațul lung al cromozomului 22, iar modalitatea prin care influențează afectivitatea nu este încă descifrată [47].

- *GABRA5* este o genă amplasată la nivelul 15q11-q13), care conține informația pentru o proteină ce reprezintă una dintre cele cinci subunități ale canalului-receptor pentru acidul gamma-aminobutiric (GABA). O alterare a acestei subunități face ca influxul ionilor de clor să fie stopat, membrana neuronilor aflându-se astfel într-o stare de continuă excitație, specifică stărilor maniacale [48].

- *BCR* (Breakpoint Cluster Region) este o genă situată pe cromozomul 22 (22q11), care formează prin translocăție cu gena *ABL* (Abelson Leukemia) de pe cromozomul 9 un complex *bcr-abl*. Noul complex genic codează o tirozin-kinază anormală care scapă de sub controlul normal al citokinelor citoplasmice. În felul acesta, tirozin-kinaza anormală favorizează proliferarea anarhică a celulelor cu turnover rapid (celulele mieloproliferative) și modifică răspunsul neuronal la factorii de stress [49].

- *NAPG* (N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein, Gamma) este o genă cu localizare pe cromozomul 18 (18p11). Ea codifică proteina SNAP-25 (proteina asociată sinaptosomilor de 25 kD), una din componentele de bază ale aparatului de transport membranar și un element esențial în procesul de fuziune al membranei presinaptice cu membrana veziculelor sinaptice din timpul expulzării neuromediatorului în fanta sinaptică. Modificarea unui singur aminoacid din cei 312 cât conține proteina SNAP-25 provoacă diminuarea eliberărilor de neurotransmițători în fanta sinaptică, inclusiv al celor implicați în geneza tulburărilor afective: serotonina, noradrenalina, dopamina [50].

Cele mai recente studii axate pe genetica tulburărilor afective au arătat că pentru a se putea stabili o corelație precisă, sunt necesare, în continuare, investigații pentru genele: *TPRM2* (21q22.3), *GPR50* (Xq28), *Citron* (12q24), *CHMP1,5* (18p11.2), *GCHI* (14q22-24), *MLC1* (22q13), *GABRA5* (15q11-q13), *BCR* (22q11) și *NAPG* (18p11). La acest grup, pot fi adăugate genele *Bmal1*, *TIMELESS*, *PERIOD3*, *CLOCK*, gene cu rol în reglarea ciclului circadian [51-55].

Analiza expresiilor genice pentru *PDLIM5*, *somatostatina* și mutațiile genei *mDNA 3243*, a stabilit că, într-adevăr, acestea produc cu certitudine tulburarea afectivă bipolară. Un alt grup de gene sunt responsabile pentru transmiterea susceptibilității pentru schizofrenii și tulburările afective. Din acest grup de gene, fac parte: *DAOA*, *DISC1*, *NRG1* și *Dysbindina*.

CONCLUZII

Studiile genetice au dovedit că unele gene sunt, cu certitudine, implicate în dezvoltarea proceselor psihotice afective și schizofrenice. Genele sigur responsabile sunt: *NRG1*, *Dysbindina*, *DISC 1*, *COMT*, *G72*, *BDNF* și *RGS4*. Psihozele se transmit urmașilor pe cale ereditară, riscul fiind

maxim la gemenii monoziagoți și scăzând apoi progresiv la cei dizigoți și la rudele de gradul I. Înțelegerea mecanismelor neurobiologice prin care genele respective reușesc să declanșeze dezvoltarea procesului psihotic nu este decât parțial elucidată, datorită complexității interacțiunilor care se realizează la nivel cerebral în tentativa de echilibrare permanentă a „balanței” sistemelor de neurotransmisie, precum și datorită complexității interacțiunilor dintre factori neurobiologici cerebrali și factorii psihologici și sociali.

Genele responsabile de reactivitatea afectiv-emoțională pot fi considerate a fi aceleași cu cele implicate în psihopatologia afectivității, însă în varianta lor normală, fiziologică, afectivitatea este rezultatul activității armonioase a unui complex de gene, aflate permanent sub influența factorilor din mediul intern și extern.

BIBLIOGRAFIE:

1. Goes, FS, Zandi, PP, Miao, K et al. *Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2p11-q14 and 13q21-33*, *Am J Psychiatry* (2007) 164:(2):236-247
2. Potash, JB, Willour, VL, Chiu, YF et al. *The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees*, *Am J Psychiatry* (2001) 158:(8):1258-1264
3. Schurhoff, F, Szoke, A, Meary, A et al., *Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees*, *Am J Psychiatry* (2003) 160:(7):1313-1319
4. Arajärvi, R, Ukkola, J, Haukka, J et al., *Psychosis among "healthy" siblings of schizophrenia patients*, *BMC Psychiatry* (2006) 6:6
5. Henn, S, Bass, N, Shields, G, Crow, TJ, DeLisi, LE., *Affective illness and schizophrenia in families with multiple schizophrenic members: independent illnesses or variant gene(s)?*, *Eur Neuropsychopharmacol* (1995) 5:(suppl): 31-36
6. Valles, V, van Os J, Guillamat, R, et al., *Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness*. *Schizophr Res* (2000) 42:(2):83-90
7. Yung, AR, Phillips, LJ, Yuen, HP, McGorry, PD., *Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical feature.*, *Schizophr Res* (2004) 67:(2-3):131-142
8. Cannon, TD, Cadenhead, K, Cornblatt, B et al. *Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America*, *Arch Gen Psychiatry* (2008) 65:(1):28-37
9. Franzek, E, Beckmann, H. *Genetic heterogeneity of affective disorders. Results of a systematic twin study*. *Nervenarzt* (1996) 67:(7):583-594
10. Cardno, AG, Rijsdijk, FV, Sham, PC, Murray, RM, McGuffin, P. *A twin study of genetic relationships between psychotic symptoms*, *Am J Psychiatry* (2002) 159:(4):539-545
11. Cardno, AG, Marshall, EJ, Coid, B, Macdonald, AM, Ribchester, TR, Davies, NJ, Venturi, P, Jones, LA, Lewis, SW, Sham, PC, Gottesman, II, Farmer, AE, McGuffin, P, Reveley, AM, Murray, RM: *Heritability estimates for psychotic disorders: The Maudsley Twin psychosis series*. *Archives of general psychiatry*, ISSN 0003-990X, 1999, vol. 56,nº2, pp.162-168
12. Baron, M., *Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls*, *Am J Hum Genet* (2001) 68:(2):299-312
13. Harrison, PJ, Weinberger, DR., *Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence*, *Mol Psychiatry* (2005) 10:40-68
14. Owen, M, Williams, N, O'Donovan, M., *The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights*, *Mol Psychiatry* (2003) 9:14-17
15. Lewis, CM, Levinson, DF, Wise, LH, et al. *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia*. *Am J Hum Genet* (2003) 73:(1):34-48
16. Berrettini, WH., *Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies*, *Biol Psychiatry* (2000) 48:(6):531-538
17. Segurado, R, Detera-Wadleigh, SD, Levinson, DF et al., *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: bipolar disorder*, *Am J Hum Genet* (2003) 73:(1):49-62
18. Badner, JA, Gershon, ES., *Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia*, *Mol Psychiatry* (2002) 7:(4):405-411
19. Bramon, E, Sham, PC., *The common genetic liability between schizophrenia and bipolar disorder: a review*. *Curr Psychiatry Rep* (2001) 3:(4):332-337
20. Sklar, P, Gabriel, SB, McInnis, MG et al., *Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus*. *Brain-derived neurotrophic factor*, *Mol Psychiatry* (2002) 7:(6):579-593
21. Ekelund, J, Hovatta, I, Parker, A et al., *Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families*, *Hum Mol Genet* (2001) 10:1611-1617

22. Ekelund, J., Hennah, W., Hiekkalinna T. et al., *Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees*, Mol Psychiatry (2004) 9:(11):1037-1041.
23. Millar, JK, Wilson-Annan, J.C., Anderson, S et al., *Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia*, Hum Mol Genet (2000) 9::1415-1423
24. Egan, MF, Goldberg, TE, Kolachana, B.S. et al., *Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia*, Proc Natl Acad Sci U S A (2001) 98:(12):6917-6922
25. Shifman, S., Bronstein, M., Sternfeld, M. et al., *A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia*, Am J Hum Genet (2002) 71:(6):1296-1302
26. Malhotra, A.K., Kestler, L.J., Mazzanti, C.M., Bates, J.A., Goldberg, T., Goldman, D. A., *Functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition*, Am J Psychiatry (2002) 159::652-654.
27. Bray, N.J., Buckland, P.R., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., *Cis-acting variation in the expression of a high proportion of genes in human brain*, Hum Genet (2003) 113::149-153
28. Funke, B, Finn, CT, Plocik, AM et al., *Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population*, Am J Hum Genet (2004) 75:(5):891-898
29. Numakawa, T., Yagasaki, Y., Ishimoto, T. et al., *Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia*, Hum Mol Genet (2004) 13:(21):2699-2708
30. Schwab, S.G., Knapp, M, Mondabon, S. et al., *Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families*, Am J Hum Genet (2003) 72:(1):185-190
31. Straub, R.E., Jiang, Y., MacLean, C.J. et al. *Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia*, Am J Hum Genet (2002) 71::337-348
32. Williams, N.M., Preece, A., Morris, D.W. et al., *Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1)*, Arch Gen Psychiatry (2004) 61::336-344.
33. Corfas, G., Roy, K., Buxbaum, J., *Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia*, Nat Neurosci (2004) 7:(6):575-580
34. Hall, D, Gogos, J.A., Karayiorgou, M., *The contribution of three strong candidate schizophrenia susceptibility genes in demographically distinct populations*, Genes Brain Behav (2004) 3::240-248
35. Petryshen, T.L., Middleton, F.A., Kirby, A. et al., *Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology*, Mol Psychiatry (2005) 10::366-374
36. Stefansson, H., Sarginson, J., Kong, A. et al., *Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population*, Am J Hum Genet (2003) 72::83-87
37. Tosato, S., Dazzan, P., Collier, D., *Association between the neuregulin 1 gene and schizophrenia: a systematic review*, Schizophr Bull (2005) 31:(3):613-617
38. Chen, Y.S., Akula, N., Detera-Wadleigh, S.D et al., *Findings in an independent sample support an association between bipolar affective disorder and the G72/G30 locus on chromosome 13q33*, Mol Psychiatry (2004) 9::87-92
39. Geller, B., Badner, J.A., Tillman, R., Christian, S.L., Bolhofner, K., Cook, E.H., Jr., *Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype*, Am J Psychiatry (2004) 161:(9):1698-1700
40. Neves-Pereira, M., Mundo, E., Muglia, P., King, N., Macciardi, F., Kennedy, J.L., *The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study*, Am J Hum Genet (2002) 71:(3):651-655
41. Macgregor, S., Visscher, P.M., Knott, S.A. et al., *A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42*, Mol Psychiatry (2004) 9:(12):1083-1090
42. Green, E.K., Raybould, R, Macgregor, S. et al., *The schizophrenia susceptibility gene, Neuregulin 1 (NRG1), operates across stratiational diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder*, Arch Gen Psychiatry (2005) 62:(6):642-648
43. Xu, C., Macciardi, F., Li, P.P. et al., *Association of the putative susceptibility gene, transient receptor potential protein melastatin type 2, with bipolar disorder*, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet (2006) 141:(1):36-43.
44. Thomson, P.A., Wray, N.R., Thomson, A.M. et al., *Sex-specific association between bipolar affective disorder in women and GPR50, an X-linked orphan G protein-coupled receptor*, Mol Psychiatry (2005) 10:(5):470-478
45. Lyons-Warren, A., Chang, J.J., Balkissoon, R. et al., *Evidence of association between bipolar disorder and Citron on chromosome 12q24*, Mol Psychiatry (2005) 10:(9):807-809
46. Kealey, C., Roche, S., Claffey, E., McKeon, P., *Linkage and candidate gene analysis of 14q22-24 in bipolar disorder: support for GCHI as a novel susceptibility gene*, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet (2005) 136:(1):75-80
47. Verma, R., Mukerji, M., Grover, D. et al., *MLC1 gene is associated with schizophrenia and bipolar disorder in Southern India*, Biol Psychiatry (2005) 58:(1):16-22
48. Otani, K., Ujike, H., Tanaka, Y. et al., *The GABA type A receptor alpha5 subunit gene is associated with bipolar I disorder*, Neurosci Lett (2005) 381:(1-2):108-113
49. Hashimoto, R., Okada, T., Kato, T. et al., *The breakpoint cluster region gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder*, Biol Psychiatry (2005) 57:(10):1097-1102

50. Weller, A.E., Dahl, J.P., Lohoff, F.W., Ferraro, T.N., Berrettini, W.H., *Analysis of variations in the NAPG gene on chromosome 18p11 in bipolar disorder*, Psychiatr Genet (2006) 16:(1):3-8
51. Nievergelt, C.M., Kripke, D.F., Barrett, T.B. et al., *Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder*, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet (2006) 141:(3):234-241
52. Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C. et al., *Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression*, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet (2003) 123:(1):23-26.
53. Benedetti, F., Dallaspezia, S., Fulgosi, M.C. et al., *Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression*, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet (2007) 144:(5):631-635
54. Lamont, E.W., Legault-Coutu, D., Cermakian, N., Boivin, D.B., *The role of circadian clock genes in mental disorders*. Dialogues Clin Neurosci (2007) 9:(3):333-342.
55. McClung, C.A., *Clock genes and bipolar disorder: implications for therapy*, Pharmacogenomics (2007) 8:(9):1097-1100

V. SIMIONESCU – medic primar psihiatru, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola“ Iași

I. HAULICĂ – Prof. univ. dr., Universitatea de Medicină „Gr. T. Popa“ Iași

Gioconda DOBRESCU – Prof. univ. dr., Universitatea de Medicină „Gr. T. Popa“ Iași

Oana Cristina ZAHARIA

Roxana SIMIONESCU – student an VI, Universitatea de Medicină „Gr. T. Popa“

Loredana Maria BELCEANU – medic rezident, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Socola“ Iași

D.G. LUPU