

Joanna Hauser^{1, 2}, Anna Leszczyńska-Rodziewicz², Maria Skibińska¹

¹Pracownia Genetyki, Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu

²Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Wspólne podłoże genetyczne schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej?

Are schizophrenia and bipolar disorders genetically related?

Abstract

For more than hundred years research in psychiatry has proceed under the assumption that bipolar disorder and schizophrenia are distinct entities, with separate underlying disease process and treatment. It is predicted that in coming years molecular genetic studies will overturn this traditional dichotomous view. The article reviews evidence that bipolar disorder (BP) and schizophrenia (SCH) might share familial risk characteristics. Family studies of BP and SCH suggest partial overlap in familial susceptibility. Molecular linkage studies indicates that some susceptibility loci may be common for both nosological classes. Current evidence supports DAOA, DISC1 and COMT as schizophrenia and bipolar disorder susceptibility loci. Some research suggests, that there might be a genetic connection between schizophrenia and bipolar disorder. Future identification of psychosis susceptibility genes will have a major impact on our understanding of disease pathophysiology.

key words: genetics, schizophrenia, bipolar disorder

Wstęp

Od prawie stu lat w klasyfikacji zaburzeń psychicznych wyodrębnia się schizofrenię oraz chorobę afektywną dwubiegunową. Autorem koncepcji tych dwóch jednostek nozologicznych był Emil Kraepelin (1919), który wprowadził kategorię kliniczną *dementia praecox* (schizofrenia) oraz *manic-depressive psychosis* (choroba afektywna dwubiegunowa) [1]. Od tego czasu w klasyfikacjach zaburzeń psychicznych — „Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Psychicznych” (ICD, *International Classification of Diseases*) oraz amerykańskiej klasyfikacji (DSM, *Diagnostic and Statistical Manual*) — nadal przyjmuje się, że schizofrenia i zaburzenia afektywne dwubiegunowe to dwie oddzielne kategorie nozologiczne (o odmiennej etiologii i specyficznym leczeniu).

Zdaniem wielu psychiatrów taki podział psychoz jest zbyt uproszczony, nie obejmuje złożonego obrazu klinicznego choroby afektywnej i schizofrenii. Hafner i wsp. opisali częste występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii [2]. U prawie 50% chorych z chorobą afektywną stwierdzano objawy psychotyczne, które występowały zarówno w depresji, jak i w manii [3]. Z badań Weiser i wsp. wynika, że u 27% pacjentów ze schizofrenią w przeszłości rozpoznano zaburzenia afektywne [4]. Obserwacje kliniczne wskazują zatem, że u wielu pacjentów występują zarówno zaburzenia nastroju, jak i zaburzenia psychotyczne, co pozwala przypuszczać, że w pewnym zakresie biologiczne podłoże obydwu tych chorób może być wspólne. Schizofrenia (SCH) i choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) mają podobne cechy kliniczne. Charakteryzują się one wczesnym początkiem choroby, zwłaszcza u mężczyzn, a pierwszy epizod oraz nawroty w obydwu chorobach wiążą się ze stresującymi wydarzeniami życiowymi [5–7].

Wyniki badań farmakologicznych wskazują na zaburzenia przekąźnictwa dopaminergicznego w schizo-

Adres do korespondencji:
prof. AM dr hab. med. Joanna Hauser
Pracownia Genetyki
Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel.: (061) 8491 516, faks: (061) 848 03 92
e-mail: jhauser@amp.edu.pl

frenii oraz w manii. Przestanką, która przemawia za znaczeniem układu dopaminergicznego w schizofrenii oraz w zespole maniakalnym jest możliwość ich wywołania przez substancje zwiększające aktywność układu dopaminergicznego, takie jak amfetamina [8]. Natomiast mechanizm działania typowych neuroleptyków w leczeniu manii i schizofrenii wiąże się z hamowaniem wzmożonej aktywności dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym [9]. Stwierdzono także, że niektóre leki przeciwpsychotyczne, zwłaszcza atypowe neuroleptyki, są skuteczne w długoterminowym leczeniu profilaktycznym nie tylko schizofrenii, ale także choroby afektywnej dwubiegunowej [10]. Wyniki badań farmakologicznych sugerują zatem, że patofizjologia tych dwóch kategorii nozologicznych (SCH, CHAD) może być w pewnym zakresie podobna. Wyniki badań genetycznych przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że „podobieństwo biologiczne” schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej może się wiązać, przynajmniej w pewnym zakresie, ze wspólnym podłożem genetycznym tych chorób. W niniejszej pracy przedstawiono dane epidemiologiczne oraz badania z zakresu genetyki molekularnej, które wskazują, że kraepelinowski, dychotomiczny, podział psychoz obecnie może budzić pewne wątpliwości.

Badania rodzin

Badania rodzin, bliźniąt i adopcyjne dostarczają dowodów na istotne znaczenie czynników genetycznych w etiologii schizofrenii i choroby afektywnej. Na związek między czynnikami genetycznymi a predyspozycją do CHAD i SCH wskazują badania kliniczne, w których zaobserwowano rodzinne występowanie obydwu chorób (ryzyko zachorowania u krewnych pierwszego stopnia probanda chorego na CHAD i SCH wynosi ok. 8–10%) [11, 12].

W kilku badaniach zaobserwowano rodzinną agregację zarówno schizofrenii, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniu epidemiologicznym Tsuanga i wsp. stwierdzono, że ryzyko zachorowania na CHAD u krewnych pierwszego stopnia było największe w przypadku probanda chorego na CHAD (5,3%), mniejsze w przypadku probanda chorego na SCH (2,4%) i najmniejsze w grupie kontrolnej (0,3%). Oceniano też ryzyko zachorowania na schizofrenię u krewnych pierwszego stopnia osób ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową. Stwierdzono, że ryzyko zachorowania na SCH było największe u krewnych probanda chorego na SCH (5,5%), mniejsze u probanda chorego na CHAD (3,2%), a najmniejsze w grupie kontrolnej (0,6%) [13]. Badania te wskazują zatem, że ryzyko zachorowania na schizofrenię było

większe u krewnych osób chorych na zaburzenia afektywne dwubiegunowe niż w grupie kontrolnej. Podobnie w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej ryzyko zachorowania na CHAD było większe u krewnych osób chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej. W badaniach Mendlewicza i wsp. oraz Abramsa potwierdzono rodzinną agregację schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej [14, 15]. Należy jednak podkreślić, że w wielu pracach nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zachorowania na schizofrenię u krewnych chorych na CHAD. Podobnie u krewnych probanda chorego na CHAD nie obserwowano zwiększonego ryzyka zachorowania na schizofrenię [16–19].

W badaniach rodzinnych analizowano ryzyko zachorowania na psychozę schizoafektywną (SA) u krewnych osób ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową. Obraz kliniczny zaburzeń schizoafektywnych obejmuje zarówno objawy psychotyczne, jak i zaburzenia nastroju, co może wskazywać, że predyspozycja do zachorowania na SA, SCH i CHAD w pewnym zakresie może się wiązać z tymi samymi genami [20].

U krewnych pierwszego stopnia probanda chorego na schizofrenię obserwowano zwiększone ryzyko zachorowania na zaburzenia schizoafektywne [21, 22]. Podobnie w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej ryzyko zachorowania na zaburzenia schizoafektywne było większe u krewnych probanda, u którego rozpoznano CHAD niż w grupie kontrolnej [23–25]. Wyniki tych badań sugerują, że czynniki predysponujące do zachorowania na zaburzenia schizoafektywne są podobne u krewnych osób ze schizofrenią i chorobą afektywną.

Tsuang i wsp. uważają, że podtyp choroby afektywnej dwubiegunowej z objawami psychotycznymi (PSY-CHAD) może się charakteryzować „specyficznym profilem „biogenetycznym” [26]. W kilku badaniach epidemiologicznych wskazano na rodzinną agregację podtypu CHAD z objawami psychotycznymi. Potasch i wsp. analizowali częstość występowania PSY-CHAD u krewnych pierwszego stopnia (n = 202) probandów, u których rozpoznano CHAD z objawami psychotycznymi (n = 47) i probandów, u których rozpoznano CHAD bez objawów psychotycznych (n = 18). W badaniu tym stwierdzono, że ryzyko zachorowania na psychotyczną postać CHAD było większe u krewnych probandów, u których rozpoznano PSY-CHAD (dotyczy 34% chorych krewnych), niż u krewnych probandów, u których rozpoznano CHAD bez objawów psychotycznych (dotyczy 11% chorych krewnych) [27]. Wyniki pracy wskazują na tendencję do rodzinnego występowania psychotycznego podtypu CHAD.

W badaniach rodzin analizowano także związek między PSY-CHAD a schizofrenią. Kendler i wsp. opisali częstsze występowanie objawów psychotycznych u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, u których w rodzinie występowały przypadki schizofrenii [28]. Wyniki tych badań sugerują, że wspólne podłoże genetyczne schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej może dotyczyć psychotycznej postaci zaburzeń afektywnych [29].

Badania genetyki molekularnej

Zaburzenia psychiczne należą do chorób o złożonej etiologii, takich jak: astma, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca. Choroby te nie są dziedziczone zgodnie z prawami Mendla, a w predyspozycji do choroby znaczenie ma wiele genów o niewielkim efekcie działania. Geny te wiążą się z ryzykiem zachorowania, a nie, jak w przypadku chorób uwarunkowanych jednogenuowo, z bezpośrednią przyczyną choroby. Etiologia chorób złożonych wiąże się z interakcją wielu genów oraz czynników środowiskowych.

Badania genetyczne w przypadku tych chorób są trudne ze względu na heterogenność obrazu klinicznego choroby oraz heterogenność genetyczną (heterogenność alleli, heterogenność *locus*). Przykładem heterogenności alleli jest *Cystic fibrosis*; zidentyfikowano ponad 100 mutacji w obrębie genu związanego z chorobą. Heterogenność *locus* polega natomiast na tym, że różne geny mogą być związane z tym samym fenotypem choroby, na przykład mutacje dwóch genów (BARCA1 i BARCA2) zwiększają ryzyko zachorowania na raka sutka.

W poszukiwaniu genów związanych z predyspozycją do zachorowania stosuje się metodę analizy sprzężeń, która polega na przeszukiwaniu całego genomu w celu znalezienia *loci* genów warunkujących chorobę przez analizę wcześniej zmapowanych polimorficznych markerów DNA.

Drugą metodą wykorzystywaną w badaniach molekularnych jest analiza asocjacyjna genów tak zwanych kandydujących. Polega ona na wybraniu *a priori* genu, który teoretycznie mógłby się wiązać z patogenezą choroby. W badaniach tych porównuje się częstość występowania alleli genu (wariant alternatywny) w grupach osób zdrowych i chorych. Określony allel lub haplotyp (blok alleli przenoszonych razem na tym samym chromosomie) może mieć związek z chorobą, jeśli występuje znacznie częściej u osób chorych, a kodowane przez niego białko ma zmienioną strukturę lub ekspresję i w konsekwencji nie spełnia prawidłowo swojej biologicznej funkcji. Wybór genów kandy-

dujących nawiązuje do koncepcji etiologicznych choroby. W psychiatrii są to na przykład geny kodujące receptory neuroprzekaźników, enzymy uczestniczące w ich syntezie, geny związane z rozwojem ośrodkowego układu nerwowego.

Badanie asocjacyjne tak zwanego genu kandydującego pozycyjnego jest połączeniem metody sprzężeń i badania asocjacyjnego. Metoda ta polega na wykorzystaniu informacji z badań sprzężeń wskazujących rejon na chromosomie, w którym może się znajdować *loci* genu związanego z podatnością do zachorowania. Kolejnym etapem jest klasyczne badanie asocjacyjne, czyli określenie związku wariantów polimorficznych „genu pozycyjnego” z chorobą [30].

Analiza sprzężeń — geny kandydujące, tak zwane pozycyjne

Przeprowadzone dotychczas badania sprzężeń w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej wskazują na wiele rejonów chromosomów, w których prawdopodobnie znajdują się *loci* genów zwiększających ryzyko zachorowania.

W metaanalizie badań sprzężeń obejmującej bardzo liczną grupę chorych (CHAD, n = 1250; SCH, n = 1900) wykazano, że najsilniejsze sprzężenia dotyczą *loci* 13q32 i 22q11 w przypadku CHAD oraz rejonów 8p24, 13q32, 22q11 w przypadku SCH [31].

W kolejnych dwóch metaanalizach stwierdzono sprzężenie SCH z wieloma *loci*: 1q, 3p, 5q, 6p, 8p, 10p, 10q, 11q, 18p, 18q, 20q, 22q [32, 33]. W przypadku CHAD najbardziej obiecujące są doniesienia dotyczące między innymi chromosomów: 9p22, 8q, 10q, 14q, 18p, 18q, które się przytacza w metaanalizie [33]. Dodatkowo w wielu innych pracach pojawiło się wiele lokalizacji *loci*, które mogą się wiązać z ryzykiem zachorowania na SCH i CHAD. Wyniki tych badań wskazują, że w wielu rejonach na genomie mogą się znajdować geny związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową. Różnice osobnicze w układzie genów mogą być zatem znaczne.

Badania sprzężeń sugerują także, że specyficzne *loci* mogą się wiązać z podatnością do zachorowania na schizofrenię, a nie na chorobę afektywną dwubiegunową, oraz specyficzne *loci* mogą się wiązać z ryzykiem zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową, a nie na schizofrenię. W badaniach sprzężeń wykazano także, że schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa mogą mieć „wspólne *loci*” (czyli prawdopodobnie wspólne geny) związane z predyspozycją do obydwu chorób [34, 35].

Chromosom 13q32

Wyniki badań analizy sprzężeń wskazują, że wspólne *loci* dla genów związanych z SCH i CHAD może się znajdować na chromosomie 13q23. Li i Ball (1977) opisali bardzo silne sprzężenie dwóch markerów (D13S122 oraz D13S128) w rejonie 13q32 ze schizofrenią (LOD = 2,58) [36]. W badaniu obejmującym 54 rodziny obarczone częstym występowaniem schizofrenii Blouin i wsp. wykazali bardzo silne sprzężenie markera (D13S174) w tym samym *locus* ze schizofrenią (wartość LOD = 3,6) [37]. Brzustowicz i wsp. potwierdzili sprzężenie *locus* 13q23 ze schizofrenią na grupie obejmującej 21 rodzin (marker D13S793, LOD = 3,92) [38].

Detera-Wedleigh i wsp. opisali sprzężenie *locus* 13q32 (marker D13S127 oraz marker D13S779) z chorobą afektywną dwubiegunową [39]. Kelsoe i wsp. potwierdzili *locus* 13q32 dla choroby afektywnej dwubiegunowej. Wartość LOD była bardzo wysoka (2,4) dla markera D13S154 [40]. Przedstawione badania analizy sprzężeń, w których wartość określająca sprzężenie była bardzo wysoka (LOD: 2,4–3,92) sugerują, że geny predysponujące do SCH i CHAD znajdują się w rejonie 13q32.

Oksydaza D-aminokwasowa/G72 (DAO) i aktywator oksydazy D-aminokwasowej (DAOA/G30)

Chumakov i wsp. stwierdzili sprzężenie rejonu chromosomu 13q22–34 ze schizofrenią. W tym rejonie chromosomu znajdują się *locus* DAOA (aktywator oksydazy D-aminokwasowej), opisywane także jako *locus* G72/G30. W badaniach *in vitro* opisano interakcję między DAO a DAAO [41]. Oksydaza D-aminokwasowa (DAO) uczestniczy w procesie utleniania D-seryny, agonisty receptora NMDA. Wyniki tych badań sugerują zatem, że DAOA może mieć związek z neuroprzeżywalnością glutaminergiczną [42].

W kilku badaniach asocjacyjnych wykazano związek DAOA z ryzykiem zachorowania na schizofrenię oraz na chorobę afektywną dwubiegunową [43, 44]. W badaniu wielośrodkowym obejmującym populację niemiecką (CHAD, n = 300; kontrola, n = 300) i polską (CHAD, n = 294; kontrola, n = 311) nie wykazano asocjacji polimorfizmu genu DAOA z CHAD. Stwierdzono natomiast związek między występowaniem objawów psychotycznych niezgodnych z nastrojem u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (n = 145) a haplotypem G-G-T-A genu DAOA/G30 [45]. Wyniki pracy wskazują, jak istotne w badaniach genetycznych jest wyodrębnienie podgrup chorych charakteryzujących się podobnym obrazem klinicznym choroby. Uważa się, że ten model badań może się przy-

czynić do znalezienia genów związanych z określonym fenotypem choroby [46]. Wyniki opisanego badania sugerują, że podgrupa CHAD z objawami psychotycznymi jest bardziej homogenna genetycznie niż grupa obejmująca wszystkich chorych z rozpoznaniem CHAD. Należy także podkreślić, iż ten sam haplotyp DAOA/G30 był związany ze schizofrenią i z psychotyczną postacią CHAD [44]. Opisana asocjacja genotyp–fenotyp wskazuje zatem, że DAOA może być genetycznym „łącznikiem” między schizofrenią a chorobą afektywną.

Chromosom 22q11–13

W badaniu wielośrodkowym stwierdzono sprzężenie markera D22S278 w *locus* 22q12 ze schizofrenią [47]. Lachman i wsp. opisali sprzężenie tego rejonu na chromosomie 22 z chorobą afektywną dwubiegunową [48]. Pozytywne wyniki uzyskano w kolejnych pracach [49–53].

Zespół Di George’a (VCFS, *velocardiofacial syndrome*) jest spowodowany mikrodelecją w obrębie odcinka q11 chromosomu 22. Charakteryzuje się on wadami w obrębie układu sercowo-naczyniowego, rozszczepem podniebienia, zniekształceniami w obrębie twarzy oraz opóźnieniem rozwoju umysłowego. U osób z zespołem Di George’a zaburzenia afektywne dwubiegunowe i schizofrenia występują częściej niż w grupie kontrolnej [54, 55].

Badania sprzężeń oraz opisana mikrodelecja 22q11 wskazują zatem, że *locus* 22q11–13 może się wiązać ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową. W tym rejonie chromosomu znajduje się *loci* genu kodującego katecholo-O-metyltransferazę.

Katecholo-O-metyltransferaza (COMT)

Gen kodujący katecholo-O-metyltransferazę (COMT) znajduje się w chromosomie 22q11 [56]. Katecholo-O-metyltransferaza jest enzymem inaktywującym aminy katecholowe. Gen COMT może się zatem wiązać z patogenezą schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.

Najczęściej badano czynnościowy polimorfizm COMT Val108(158)Met. Tranzycja G/A w kodonie 108(158) w eksonie 4 genu prowadzi w białku do substytucji walinę metioniną. Ten polimorfizm wiąże się z aktywnością enzymatyczną COMT. Termolabilny wariant białka zawierający metioninę jest 3–4 razy mniej aktywny od termostabilnego wariantu z waliną [57]. Wyniki badań asocjacyjnych polimorfizmu Val108(158)Met z CHAD i SCH są niejednoznaczne. W kilku badaniach wykazano związek allelu Val ze schizofrenią, natomiast w innych pracach nie potwierdzono

asocjacji [58–60]. W metaanalizie nie wykazano związku tego polimorfizmu COMT ze schizofrenią [61]. Wyniki badań Schifmana i wsp. (2004) wskazują natomiast na asocjację haplotypów genu COMT z CHAD. Przeprowadzono je z haplotypami genu COMT, z którymi wcześniej stwierdzono asocjację ze schizofrenią, co mogłoby sugerować wspólne podłoże genetyczne obydwu zaburzeń [62, 63]. Badania sprzężeń i asocjacyjne wskazują, że COMT może mieć znaczenie w genetycznej podatności do zachorowania na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową. Konieczne są jednak dalsze analizy asocjacyjne obejmujące bardzo liczne grupy chorych, aby potwierdzić prawdopodobnie niewielki efekt pojedynczego polimorfizmu genu w predyspozycji do choroby.

Chromosom 18p11.2

Badania rodzin i par chorego rodzeństwa wskazują na sprzężenie *locus* 18p11 z chorobą afektywną dwubiegunową [64–66]. Schwab i wsp. opisali sprzężenie *locus* 18p11 ze schizofrenią, zaburzeniami schizoafektywnymi (SA), chorobą afektywną dwubiegunową [67]. Wyniki te mogą wskazywać, że w *locus* 18p11 znajdują się geny związane z predyspozycją do SCH i CHAD. Jednym z poznanych genów w tym rejonie jest gen monofosfatazy inozytolu (IMPA2), enzymu fosfoinozytolu trójfosfatazy — wtórnego przekaźnika sygnałów. W pojedynczych pracach opisano asocjację polimorfizmu tego genu ze schizofrenią [68].

Chromosom 1q42

Wiele badań sprzężeń wskazuje, że region 1q42 może mieć znaczenie w predyspozycji do zachorowania na schizofrenię [69–73]. W badaniach sprzężeń w CHAD pozytywne wyniki dotyczą również markerów w *locus* 1q42 i w pobliskich regionach [74–77]. DISC1 jest jednym z genów, który może mieć związek ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową, ponieważ jest położony w chromosomie 1q42.

DISC1 (*Disrupted-in-schizophrenia*)

Białko DISC1 wchodzi w interakcje z wieloma białkami, które mogą mieć istotne znaczenie w procesach związanych z rozwojem i funkcjonowaniem mózgu. Badania ekspresji mysiego ortologu genu DISC1 wskazują na jego znaczenie w procesach neurorozwojowych [78]. Opisano też interakcję białka DISC1 z wieloma białkami pełniącymi różne funkcje w komórce: białka centrosomu, cytoskieletu, białka uczestniczące w przekaźnictwie sygnałów z receptorów błonowych, białko FEZ1 związane ze wzrostem neurytów [79, 80]. W badaniach *post mortem* mózgów chorych na schi-

zofrenię i zaburzenia depresyjne wykazano, że w korze oczodołowo-czołowej częściej występuje jedna z izoform białka DISC1 [81].

Dotychczasowe wyniki badań asocjacyjnych DISC1 w schizofrenii i chorobie afektywnej są niejednoznaczne. Devon i wsp. oraz Kockelkorn i wsp. nie wykazali związku badanych alleli ze schizofrenią i chorobą afektywną [82, 83]. W pracy Henna i wsp. stwierdzono, że jeden z haplotypów może mieć znaczenie protekcyjne, ponieważ był rzadziej przekazywany u kobiet chorych na schizofrenię [84]. W badaniu 39 SNP (*single nucleotide polymorphism*) w genie DISC1 potwierdzono obserwacje Henna i wsp., a także stwierdzono asocjację wielu haplotypów ze schizofrenią, chorobą afektywną dwubiegunową i psychozą schizoafektywną [85]. Wyniki badań sprzężeń i asocjacyjnych w SCH i CHAD mogą wskazywać, że DISC1 może być jednym z istotnych genów w podatności do schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.

Chromosom 8p22

W wielu badaniach potwierdzono sprzężenie *locus* 8p22–23 ze schizofrenią [86, 87]. Ophoff i wsp. opisali bardzo silne sprzężenie tego rejonu na chromosomie 8 z chorobą afektywną dwubiegunową [88].

Chromosom 10p14

Straub i wsp. wskazali na sprzężenie *locus* 10p14 ze schizofrenią [89]. Sprzężenie zostało potwierdzone przez Faraone'a i wsp. oraz Schwaba i wsp. [90, 91]. Foroud i wsp. wykazali sprzężenie markera genetycznego w tym samym rejonie chromosomu 10 z chorobą afektywną dwubiegunową [92].

Badania genów kandydujących

W ostatniej dekadzie ukazało się bardzo wiele badań asocjacyjnych genów kandydujących, związanych z biochemicznymi hipotezami schizofrenii i zaburzeń afektywnych. Wyniki tych badań są sprzeczne. Przeprowadzone metaanalizy wskazują, że polimorfizmy genów kodujących: receptor dopaminowy D3 (DRD3), receptor dopaminowy D2 (DRD2), receptor serotoniny 5HT2A (5HT2A) mogą się wiązać ze schizofrenią, natomiast polimorfizmy genów kodujących: monoaminooksydazę A (MAOA), katecholo-O-metyltransferazę (COMT), transporter serotoniny (5HTT) — z chorobą afektywną dwubiegunową [93–100].

Ostatnio przedmiotem badań jest gen kodujący czynnik neurotroficzny (BDNF, *brain-derived neurotropic factor*), który teoretycznie może się wiązać z ryzykiem zachorowania zarówno na schizofrenię, jak i na chorobę afektywną dwubiegunową.

Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego

Czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF) wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, serotonergicznymi i cholinergicznymi, jest istotnym czynnikiem rozwoju kory czołowej i hipokampa, ma wpływ na proliferację komórek nerwowych i plastyczność synaptyczną oraz uczestniczy w procesach uczenia i pamięci [101, 102]. W nawiązaniu do neurorozwojowej koncepcji schizofrenii i zaburzeń neuroplastyczności, opisywanych w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, przypuszcza się, że BDNF może być genem związanym z ryzykiem zachorowania na obydwie te zaburzenia [103, 104].

W genie BDNF wykryto polimorfizm powtórzeń dinukleotydowych (GT)_n w regionie promotorowym w odległości 1,4 tysiąca par zasad od miejsca startu transkrypcji, polimorfizm substytucji cytozyny tyminą w pozycji -270 oraz polimorfizm funkcjonalny Val66Met (substytucja guaniny adeniną w pozycji 196 sekwencji kodującej na poziomie białka prowadzącego do substytucji aminokwasu waliny 66metioniną) [105]. Dotychczasowe wyniki badań asocjacyjnych dotyczących związku polimorfizmów tego genu ze schizofrenią i chorobą afektywną są niejednoznaczne [106-112]. Biorąc jednak pod uwagę znaczenie tego genu w rozwoju mózgu, w pełni są uzasadnione dalsze badania asocjacyjne różnych wariantów genetycznych BDNF w schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej [113].

Model psychozy funkcjonalnej

Craddock i Owen uważają, że na podstawie przedstawionych wyników badań genetycznych SCH i CHAD należy przyjąć model tak zwanej psychozy funkcjonalnej [114]. W modelu tym zakłada się, że określony fenotyp choroby jest związany z interakcją czynników środowiskowych oraz różnych grup genów. Autorzy proponują wyróżnienie trzech grup genów, które mogą mieć znaczenie w predyspozycji do psychozy. Pierwsza grupa obejmowałaby geny specyficzne dla schizofrenii, druga grupa — geny specyficzne dla choroby afektywnej dwubiegunowej, natomiast trzecia grupa — geny związane z predyspozycją do schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zaburzeń schizoafektywnych.

Ten model zaburzeń psychicznych umożliwia poszukiwanie genów nie tylko w odniesieniu do określonej kategorii diagnostycznej, ale także w odniesieniu do określonych zespołów psychopatologicznych. Poszukuje się zatem genów, które „przekraczają” granice nozologiczne, genów, które mają prawdopodobnie znaczenie w określonych zaburzeniach psychopatologicznych [115].

Uważa się, że badania genetyczne przyczynią się do zrozumienia etiologii zaburzeń psychicznych. Jeśli zostaną poznane geny związane z określonym fenotypem klinicznym, wówczas możliwe będzie badanie zależności między wariantami genów związanych z fenotypem klinicznym a biologiczną dysfunkcją mózgu. Craddock i Owen wskazują na przykład, że geny predysponujące do zachorowania na schizofrenię mogą wpływać na zaburzenia rozwoju mózgu, natomiast występowanie objawów psychotycznych w schizofrenii (ale i też w CHAD) może być uzależnione od genów związanych z zaburzeniami neuroprzekaznictwa dopaminergicznego i glutaminergicznego [114]. Poznanie patofizjologii zaburzeń psychicznych będzie miało istotny wpływ na praktykę kliniczną. Psychiatry będą mieli możliwości wykonania badań laboratoryjnych, które ułatwią proces diagnostyczny i terapeutyczny (podobnie jak w innych dziedzinach medycyny, np. oznaczanie stężenia lipidów w surowicy u osób z chorobą układu krążenia). Klasyfikacja zaburzeń psychicznych prawdopodobnie będzie bardziej złożona, będzie obejmować więcej kategorii, ale jednocześnie będzie oparta na wynikach badań oceniających zaburzenia funkcji mózgu.

Podsumowanie

Wyniki badań epidemiologicznych oraz genetyki molekularnej sugerują, że schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunowa mogą mieć w pewnym zakresie wspólne podłoże genetyczne. Prawdopodobnie te same geny mogą się wiązać z predyspozycją do fenotypu — psychoza, zarówno w przypadku schizofrenii, jak i choroby afektywnej dwubiegunowej z objawami psychotycznymi.

Koncepcja dotycząca wspólnego, genetycznego podłoża CHAD i SCH wymaga jednak weryfikacji, pozytywne wyniki dotychczasowych badań należy oceniać bardzo ostrożnie. Niezbędne są przede wszystkim rzetelne badania epidemiologiczne oceniające rodzinną agregację schizofrenii oraz choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniach tych należy jednak przeprowadzić szczegółowo analizę psychopatologiczną obrazu klinicznego choroby, na przykład w przypadku CHAD uwzględnienie objawów psychotycznych zgodnych i niezgodnych z nastrojem.

Wyniki badań analizy sprzężeń wskazują, że wiele rejonów w genomie wiąże się tylko z ryzykiem zachorowania na SCH bądź tylko z ryzykiem zachorowania na CHAD. Jednak opisano kilka *loci* związanych z predyspozycją do obydwu tych chorób. Najbardziej obiecujące są *loci* na chromosomach 18p11, 13q32, 22q11, 10p14, 8p22, które są sprzężone zarówno ze schizo-

frenią, jak i chorobą afektywną dwubiegunową. Zakłada się, że w tych rejonach genomu znajdują się geny (tzw. geny kandydujące pozycyjne), które mogą się wiązać z predyspozycją do schizofrenii i choroby afektywnej. Należy podkreślić, że dotychczas tylko kilka genów kandydujących pozycyjnych było przedmio-

tem badań asocjacyjnych. W kilku pracach stwierdzono, że geny DAOA, DISC1 i COMT mogą mieć związek z predyspozycją do schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Należy jednak przeprowadzić dalsze badania replikacyjne oraz identyfikację nowych genów kandydujących, tak zwanych pozycyjnych.

Streszczenie

Od prawie stu lat w klasyfikacji zaburzeń psychicznych wyodrębnia się schizofrenię oraz chorobę afektywną dwubiegunową. Przyjmuje się, że schizofrenia i zaburzenia afektywne dwubiegunowe to dwie oddzielne kategorie nozologiczne (o odmiennej etiologii, specyficznym leczeniu). Wyniki badań genetycznych przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że dychotomiczny podział psychoz może budzić wątpliwości. W niniejszej pracy przedstawiono dane epidemiologiczne wskazujące, że podatność do zachorowania na schizofrenię i chorobę afektywną jest w pewnym zakresie wspólna dla obydwu tych chorób. W badaniach analizy sprzężeń stwierdzono, że niektóre loci genomu wiąże się ze schizofrenią i chorobą afektywną dwubiegunową. Dotychczasowe wyniki badań wskazują także, że geny DAOA, DISC1 i COMT mogą mieć związek z patogenezą CHAD i SCH. Badania genetyczne sugerują, że podłoże genetyczne SCH i CHAD może być w pewnym zakresie wspólne.

słowa kluczowe: genetyka, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa

PIŚMIENNICTWO

- Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia (trans. Barclay R.M.) Edinburgh. Livingstone 1919.
- Hafner H., Löffler W., Mauer K., Hambrecht M., Heiden W. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. Acta Psychiatr. Scand. 1999; 100: 105–118.
- Dunayevich E., Keck P. Prevalence and description of psychotic features in bipolar mania. Curr. Psychiatry Rep. 2000; 2: 286–290.
- Weiser M., Reichenberg A., Rabinowitz J. i wsp. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and sequent onset of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatr. 2001; 58: 959–964.
- Ventura J., Nuechterlin K., Lukoff D., Hardesty J.P. A prospective study of stressful life events and schizophrenia relapse. J. Abnorm. Psychol. 1989; 98: 407–411.
- Bebbington P., Wilkins S., Jones P. i wsp. Life events and psychosis. Initial results from Camberwell Collaborative psychosis Study. Br. J. Psychiatr. 1993; 162: 72–79.
- Murray R.M., Sham P., Van Os J., Zanelli J., Cannon M., McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr. Res. 2004; 71: 405–416.
- Jacobs D., Silvestrone T. Dextroamphetamine — induced arousal in human subjects. As a model for mania. Psychol. Med. 1986; 16: 325–329.
- Post R.M. Comparative pharmacology of bipolar disorder and schizophrenia. Schizophr. Res. 1999; 39: 153–158.
- Tohen M., Ketter T.A., Zarate C.A. i wsp. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am. J. Psychiatr. 2003; 160: 1263–1271.
- Tsuang M.T., Faraone S.V. The genetics of mood disorders. Johns Hopkins, Baltimore 1990.
- Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. Proc. Natl. Acad. Sci. 1967; 58: 199–205.
- Tsuang M.T., Winokur G., Crowe R.R. Morbidity risk of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. Br. J. Psychiatr. 1980; 137: 497–504.
- Mendlewicz J., Linkowski P., Wilmotte J. Relationship between schizoaffective illness and affective disorders and schizophrenia: morbidity risk and genetic transmission. J. Affect. Disord. 1980; 2: 289–302.
- Abrams R., Taylor M.A. The genetics of schizophrenia: a reassessment using modern criteria. Am. J. Psychiatr. 1983; 140: 171–175.
- Baron M., Gruen D., Ranier J.D., Kane J., Asnis L., Lord A. A family study of schizophrenia and normal control probands: implications for the spectrum concept of schizophrenia. Am. J. Psychiatr. 1985; 142: 447–455.
- Baron M., Gruen R., Anis L., Kane J. Schizoaffective illness, schizophrenia and affective disorders: morbidity risk and genetic transmission. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 65: 253–262.
- Maj M., Starace F., Pirozzi R. A family study of DSM-III-R schizoaffective disorder, depressive type, compared with schizophrenia and psychotic and non-psychotic depression. Am. J. Psychiatr. 1991; 148: 612–616.
- Maier W., Lichtermann D., Minges J. i wsp. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia. Results of a controlled family study. Arch. Gen. Psychiatr. 1993; 50: 871–883.
- Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. Am. J. Med. Genet. 2003; 123: 59–64.
- Gershon E.S., DeLisi L.E., Hamovit J. i wsp. A controlled family study of chronic psychoses. Arch. Gen. Psychiatr. 1988; 45: 328–336.
- Somnath C.P., Reddy Y.C.J., Jain S. Is there a familial overlap between schizophrenia and bipolar disorder? J. Affect. Disord. 2002; 72: 243–247.
- Winokur G., Tsuang M.T., Crowe R.R. The Iowa 500: affective disorder in relatives of manic and depressed patients. Am. J. Psychiatr. 1982; 139: 209–212.

24. Weissman M.M., Gershon E.S., Kidd K.K. i wsp. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1984; 41: 13–21.
25. Coryell W., Zimmerman M. The heritability of schizophrenia and schizoaffective disorder: a family study. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1988; 42: 770–779.
26. Tsuang M., Taylor L., Faraone S. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 18: 3–15.
27. Potasch J., Willour V., Chiu Y., Simpson S., MacKinnon D., Pearson G. The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am. J. Psychiatr.* 2001; 158: 1258–1264.
28. Kendler K.S., McGuire M., Gruenberg A.M., O'Hare A., Spellman M., Walsh D. The Roscommon Family Study. IV. Affective illness, anxiety disorders, and alcoholism in relatives. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1993; 50: 952–960.
29. Maier W., Rietschel M., Lichterman D., Wildenauer D. Family and genetic relationship of schizophrenia to affective disorders. *Eur. Arch. Clin. Neurosci.* 1999; 249: 57–61.
30. McGuffin P., Katz R. The genetic of depression and manic-depressive disorder. *Br. J. Psychiatr.* 1989; 155: 294–304.
31. Badner J., Gershon E.S. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatr.* 2002; 7: 405–411.
32. Lewis C.M., Levinson D.F., DeLisi L.E. i wsp. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 34–48.
33. Segurado R., Detera-Wadleigh S., Levinson D.F. i wsp. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder: part III, bipolar disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 49–62.
34. Berrettini W. Are schizophrenia and bipolar disorder related? A review of family and molecular studies. *Biol. Psychiatr.* 2000; 48: 531–538.
35. Berrettini W.H. Bipolar disorders: review of molecular genetic studies. W: Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C. (red.). *Neuropsychopharmacology. The Fifth Generation of Progress.* Lippincott, Philadelphia 2002; 1027–1038.
36. Li T., Ball D., Zaho J. i wsp. Family — based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol. Psychiatr.* 2000; 5: 77–84.
37. Blouin J.-L., Dombroski B., Nath S.K. i wsp. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat. Genet.* 1998; 20: 70–73.
38. Brzustowicz L.M., Honer W.G., Chow E.W.C. i wsp. Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65: 1096–1103.
39. Detera-Wadleigh S.D., Badner J.A., Berrettini W.H. i wsp. Evidence for a bipolar susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999; 96: 5604–5609.
40. Kelsoe J.R., Spence M.A., Loetscher E. i wsp. A genome survey indicates a susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98: 585–590.
41. Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O. i wsp. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002; 99: 13675–13680.
42. Millian M.J. N-methyl-D-aspartate receptor-coupled glycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr. Drug Target. CNS Neurol. Disord.* 2002; 1: 191–213.
43. Hattori E., Liu C., Badner J.A. i wsp. Polymorphism at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1131–1140.
44. Schumacher J., Jamra R.A., Freudenberg J. i wsp. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatr.* 2004; 9: 203–207.
45. Schulze T., Ohlraum S., Czerski P. i wsp. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder show association between DAOA/g30 locus and persecutory delusions: A first step towards a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am. J. Psychiatr.* 2005; 162 (11): 2101–2108.
46. Maier W., Lichtermann D., Franke P., Heun R., Falkai P., Rietschel M. The dichotomy of schizophrenia and affective disorders in extended pedigrees. *Schizophr. Res.* 2002; 57: 259–266.
47. Gill M., Vallada H., Collier D., Sham P. i wsp. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs: support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 67: 40–45.
48. Lachman H.M., Kelsoe J.R., Remick R.A. i wsp. Linkage studies support a possible locus for bipolar disorder in the velocardio-facial syndrome region on chromosome 22. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 74: 121–128.
49. Potash J.B., Zandi P.P., Willour V.L. i wsp. Suggestive linkage to chromosomal regions 13q and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. *Am. J. Psychiatr.* 2003; 160: 680–686.
50. Edenberg H., Foroud T., Conneally M. i wsp. Initial genomic scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chromosomes 3, 5, 15, 16, 17, and 22. *Neuropsychiatr. Genet.* 1997; 74: 238–246.
51. Mujaheed M., Corbex M., Lichtenberg P. i wsp. Evidence for linkage by transmission disequilibrium test analysis of a chromosome 22 microsatellite marker D22S278 and bipolar disorder in a Palestinian Arab population. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 836–838.
52. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S. i wsp. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98: 6917–6922.
53. Pulver A.E., Karayiorgou M., Wolyniec P.S. i wsp. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: part 1. *Am. J. Med. Genet.* 1994; 54: 36–43.
54. Pulver A.E., Nestadt G., Goldberg R. i wsp. Psychotic illness in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome and their relatives. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182: 476–478.
55. Carlson C., Papolos D., Pandita R.K. i wsp. Molecular analysis of VCFs patients with psychiatric disorders. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 60: 851–859.
56. Grossman M.H., Budarf M. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics.* 1992; 12: 822–825.
57. Kirov G., Jones I., McCandless F., Craddock N., Owen M.J. Family based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. *Mol. Psychiatr.* 1999; 4: 558–585.
58. Kunugi H., Vallada H.P., Sham P.C. i wsp. Catecho-O-methyltransferase polymorphism and schizophrenia: a transmission disequilibrium study in multiply affected families. *Psychiatr. Genet.* 1997; 7: 97–101.
59. Norton N., Kirov G., Zammit S. i wsp. Schizophrenia and functional polymorphism in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 491–496.
60. Semwal P., Prasad S., Varma P.G. i wsp. Family — based association studies of monoaminergic gene polymorphism among North Indians with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2001; 6: 220–224.
61. Craddock N., O'Donovan M., Owen M.J. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 193–204.
62. Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M. i wsp. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 1288: 61–64.
63. Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M. i wsp. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 1296–1302.
64. Berrettini W., Ferraro T., Choi H. i wsp. Linkage studies of bipolar illness. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1997; 54: 32–39.
65. Berrettini W., Ferraro T., Goldin L. i wsp. Chromosome 18 DNA markers and manic depressive illness: evidence for a susceptibility gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1994; 91: 5918–5921.
66. Lin J.P., Bale S.J. Parental transmission and D18S37 allele sharing in bipolar affective disorder. *Genet. Epidemiol.* 1997; 14: 665–668.
67. Schwab S.G., Hallmayer J., Lerer B. i wsp. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1139.
68. Yoshikawa T., Kikuchi M., Saito K. i wsp. Evidence for association of the myoinositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene with schizophrenia in Japanese samples. *Mol. Psychiatr.* 2001; 6: 202–210.
69. St Clair D., Blackwood D., Muir W. i wsp. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336: 13–16.
70. Hovatta I., Varilo T., Suvisaari J. i wsp. A genome wide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65: 1114–1124.

71. Ekelund J., Hennah W., Hiekkalinna T. i wsp. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol. Psychiatr.* 2004; 9: 1037–1041.
72. Ekelund J., Hovatta I., Parker A. i wsp. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 1611–1617.
73. Ekelund J., Lichtermann D., Hovatta I. i wsp. Genome-wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 1049–1057.
74. Macgregor S., Visscher P.M., Knott S.A. i wsp. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol. Psychiatr.* 2004; 9: 1083–1090.
75. Gejman P.V., Martinez M., Cao Q. i wsp. Linkage analysis of fifty-seven microsatellite loci to bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol.* 1993; 9: 31–40.
76. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T., St Clair D.M., Porteous D.J., Muir W.J. 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.
77. McInnis M.G., Lan T.H., Willour V.L. i wsp. Genome-wide scan of bipolar disorder in 65 pedigrees: supportive evidence for linkage at 8q24, 18q22, 4q32, 2p12, and 13q12. *Mol. Psychiatr.* 2003; 8: 288–298.
78. Austin C.P., Ky B., Ma L., Morris J.A., Shughrue P.J. Expression of Disrupted-In-Schizophrenia-1, a schizophrenia-associated gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience* 2004; 124: 3–10.
79. Morris J.A., Kandpal G., Ma L., Austin C.P. DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 1591–1608.
80. Miyoshi K., Honda A., Baba K. i wsp. Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol. Psychiatr.* 2003; 8: 685–694.
81. Sawamura N., Sawamura-Yamamoto T., Ozeki Y., Ross C.A., Sawa A. A form of DISC1 enriched in nucleus: Altered subcellular distribution in orbitofrontal cortex in psychosis and substance/alcohol abuse. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102: 1187–1192.
82. Devon R.S., Anderson S., Teague P.W. i wsp. Identification of polymorphisms within Disrupted in Schizophrenia 1 and Disrupted in Schizophrenia 2, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatr. Genet.* 2001; 11: 71–78.
83. Kockelkorn T.T., Arai M., Matsumoto H. i wsp. Association study of polymorphisms in the 5' upstream region of human DISC1 gene with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2004; 368: 41–45.
84. Hennah W., Varilo T., Kestila M. i wsp. Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 3151–3159.
85. Hodgkinson C.A., Goldman D., Jaeger J. i wsp. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 862–872.
86. Levinson D.F., and the Schizophrenia Linkage Collaborative Group. Additional support for schizophrenia linkage for chromosome 6 and 8. A multicenter study. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)* 1996; 67: 580–594.
87. Levinson D.F., Lewis C.M., Wise L.H. i wsp. Meta-analysis of genome scans for schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 700–710.
88. Ophoff R.A., Escamilla M.A., Service S.K. i wsp. Genome wide linkage disequilibrium mapping of severe bipolar disorder in a population isolate. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 565–574.
89. Straub R.E., MacLean C.J., Martin R.B. i wsp. A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)* 1998; 81: 296–301.
90. Faraone S.V., Matise T., Svrakic D. i wsp. Genome scan of European-American schizophrenia kindreds: results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 81: 290–295.
91. Schwab S.G., Hallmayer J., Albus M. i wsp. A genome-wide autosomal screen for schizophrenia susceptibility loci in 71 families with affected siblings: support for loci on chromosome 10p and 6. *Mol. Psychiatr.* 2000; 5: 638–649.
92. Foroud T., Castelluccio P., Koller D.L. i wsp. Suggestive evidence of a locus on chromosome 10p using NIMH genetics initiative bipolar affective disorder pedigree. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 18–23.
93. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Association between a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am. J. Psychiatr.* 2003; 160: 469–476.
94. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Meta-analysis identifies an association between the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia. *Mol. Psychiatr.* 2003; 8: 911–915.
95. Anguelova M., Benkelaf C., Turecki G. A systematic review for association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter. *Affective disorders. Mol. Psychiatr.* 2003; 8: 547–591.
96. Bennett P., Segurado R., Jones I. i wsp. The Wellcome trust UK-Irish bipolar affective disorder sibling pair genome screen: first stage report. *Mol. Psychiatr.* 2002; 7: 189–200.
97. Jonsson E.G., Flyck L., Burget E. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr. Genet.* 2003; 13: 1–12.
98. LaBuda M.C., Maldonado M., Marshall D., Otten K., Gerhard D.S. A follow-up report of a genome search for affective disorder predisposition loci in the Old Order Amish. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 1343–1362.
99. Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004; 67: 53–62.
100. Preising M., Bellivier F., Fenton B.T. Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphism: result of multicenter study. *Am. J. Psychiatr.* 2000; 157: 948–955.
101. Altar C.A., Boyan C.B., Jackson C., Hershenson S., Miller J., Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 11347–11351.
102. Lindsay R.M. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373: 289–290.
103. Egan M.F., Kojima M., Callicott J. i wsp. The BDNF val66met polymorphism affects activity dependent secretion of BDNF an human memory and hippocampal function. *Cell.* 2003; 112: 257–269.
104. Duman R.S. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol. Psychiatr.* 2002; 7: 29–34.
105. Cargill M., Altshuler D., Ireland J. i wsp. Characterization of single-nucleotide polymorphism in coding regions of human genes. *Nat. Genet.* 1999; 22: 231–238.
106. Neves-Pereira M., Mundo E., Mugila P., King N., Macciardi F., Kennedy J. The brain derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from family based association study. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 651–655.
107. Sklar P., Gabriel S.B., McInnis M.G. i wsp. Family based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol. Psychiatr.* 2002; 7: 579–593.
108. Skibińska M., Hauser J., Czerski P. i wsp. Association analysis of Brain-derived neurotrophic factor gene val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar disorder. *World J. Biol. Psychiatr.* 2004; 5: 215–220.
109. Szczepankiewicz A., Skibińska M., Czerski P. i wsp. No association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene C-270T polymorphism with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005; 76: 187–193.
110. Hong C.J., Huo S.J., Yen F.C. i wsp. Association study of a brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiol.* 2003; 48: 186–189.
111. Rybakowski J., Suwała A., Szczepankiewicz A. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166–170.
112. Kunugi H., Iijima Y., Yoshida M. i wsp. No association between the Val66Met polymorphism of the a brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder in a Japanese population: a multicenter study. *Biol. Psychiatr.* 2004; 56: 376–378.
113. Skibińska M. Przegląd badań genów kandydujących w neurorozwojowej teorii schizofrenii — geny czynników wzrostu. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2004; 13: 125–133.
114. Craddock N., Owen M. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British. J. Psychiatr.* 2005; 186: 364–366.
115. Owen M.J., Craddock N., O'Donovan M.C. Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics* 2005; 21: 518–525.