

Fatores genéticos predisponentes no transtorno bipolar: uma revisão integrativa

Predisposing genetic factors in bipolar disorder: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv6n12-334

Recebimento dos originais:09/11/2020

Aceitação para publicação:15/12/2020

Aryana Gomes Miranda

Acadêmico de Medicina

Instituição de atuação atual: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)
Endereço :Rua Franscisco Ayres, condomínio Ester Dias, 133. Bairro Nossa Senhora de Fátima.
Parnaíba/PI

Email: aryanagmiranda@hotmail.com

Edvaldo Pereira de Moura Filho

Acadêmico de Medicina

Instituição de atuação atual: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)
Endereço : Rua Armando Madeira, 3433. Bairro São Cristóvão. Teresina/PI

E-mail: edvaldopmourafilho@gmail.com

Jose Fernandes Neto

Acadêmico de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Endereço : Rua Professor Jacinto Botelho, 1080. Bairro Guararapes. Fortaleza/CE

E-mail: jfernandesneto@edu.unifor.br

Hyvinna Suellen de Oliveira Silveira

Acadêmico de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)
Endereço : R. Des. Floriano Benevides Magalhães, 221. Edson Queiroz. Fortaleza/CE

E-mail: hyvinnas@gmail.com

Raissa Martins de Oliveira Nunes

Acadêmico de Medicina

Instituição de atuação atual: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)
Endereço: Rua Miosotis, 586. Bairro Jockey. Teresina/PI

E-mail: raiissamartiins@hotmail.com

Fábio Freitas de Sousa Passos Galvão

Acadêmico de Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Uninovafapi
Endereço: Rua Áurea Martins, 3710. Bairro: Morros. Teresina/PI

E-mail: fabiofgalvao@hotmail.com

Juarez Lobo Bessa

Médico Psiquiatra

Instituição de atuação atual: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Endereço : Rua Dr Francisco Almeida, 1120. Bairro Ininga. Teresina/PI

E-mail: juarezlobobessa@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Discutir sobre a predisposição genética presente no transtorno bipolar, citar alelos, genes e regiões cromossômicas mais envolvidas, através de uma revisão integrativa. Métodos: Trata-se de uma pesquisa descritiva, com dados coletados e analisados no período de dezembro/2018 a janeiro/2019 na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde incluindo estudos originais disponíveis na íntegra, nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados nos anos: 2007 a 2017, com palavras-chave “transtorno bipolar” e “predisposição genética”. Resultados: Diante disto foram identificados 192.779 artigos utilizando as palavras-chave de forma isolada. Fazendo uso dos critérios de inclusão restaram 512 artigos, posteriormente foi utilizada a estratégia PICO. Após filtros e estratégia PICO foram estudados de forma minuciosa 15 artigos científicos. Através dos dados, apresentados em quadro e gráfico, é possível prever que há uma gama de fatores genéticos (polimorfismos, alelos, genes e regiões cromossômicas) que predispõem ao fenótipo do transtorno bipolar. Sendo que nos estudos analisados, houve a predominância dos genes ANK3, BDNF, TPH1/2, DAOA e CACNA1C. Conclusão: Mais estudos são necessários para comprovar esses achados e levar à identificação de variantes funcionais. O tamanho da amostra continuará sendo um fator limitante na descoberta de alelos comuns associados ao transtorno bipolar.

Palavras-chave: Bipolaridade, Genética, Saúde mental, Cromossomo, Polimorfismo.**ABSTRACT**

Objective: To discuss the genetic predisposition present in bipolar disorder, to mention alleles, genes and chromosomal regions most involved, through an integrative review. Methods: This is a descriptive research, with data collected and analyzed from December/2018 to January/2019 on the Virtual Health Library platform including original studies available in full, in Portuguese, Spanish and English, published in the years: 2007 to 2017, with keywords “bipolar disorder” and “genetic predisposition”. Results/Discussion: In view of this, 192,779 articles were identified using the keywords in isolation. Using the inclusion criteria, 512 articles remained, later the PICO strategy was used. After filters and PICO strategy, 15 scientific articles were thoroughly studied. Through the data, presented in a table and graph, it is possible to predict that there is a range of genetic factors (polymorphisms, alleles, genes and chromosomal regions) that predispose to the phenotype of bipolar disorder. In the studies analyzed, there was a predominance of ANK3, BDNF, TPH1/2, DAOA and CACNA1C genes. Conclusion: Further studies are needed to prove these findings and lead to the identification of functional variants. The sample size will continue to be a limiting factor in the discovery of common alleles associated with bipolar disorder.

Keywords: Bipolarity, Genetics, Mental health, Chromosome, Polymorphism.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar trata-se de uma condição complexa, multifatorial e poligênica, que consiste em episódios de mania e depressão. Tem como principal fator de risco o histórico familiar positivo para a patologia, onde o grupo familiar possui uma forte base genética. É importante lembrar que a adolescência é a fase que marca o início do período de alto risco para o início dos principais episódios de humor associados ao transtorno bipolar [1,2].

Existem diversos genes potencialmente envolvidos na fisiopatologia do transtorno bipolar, sendo associados ainda com algumas variáveis, tais como a idade, a gravidade de início, o número de interações, a vulnerabilidade à doença, dentre outros aspectos clínicos [3].

A caracterização genética deste transtorno é de fundamental importância, pois irá permitir a identificação dos pais predispostos a ter descendentes, detecção precoce de pessoas com probabilidade de desenvolver a patologia, identificação de pacientes bipolares propensos a não responderem à terapia de lítio, além da identificação de pacientes suscetíveis a episódios graves [3].

Atualmente, já existem avanços nas técnicas de neuroimagem e de biologia molecular e as mesmas têm gerado novos conhecimentos acerca das bases biológicas deste transtorno. Vários genes, em diversos estudos, já foram identificados e associados com o transtorno bipolar. Dados epidemiológicos sugerem que há influência de fatores hereditários em transtornos mentais e que há também interações genéticas com fatores ambientais [4].

Essa investigação genética concentrou-se em alguns distúrbios fisiopatológicos, caracterizando uma série de genes “candidatos”, especialmente em polimorfismos, com a identificação de sequências variantes que resultam em relevantes proteínas ou enzimas. Entretanto, apesar da diversidade de estudos, a variação genética que pode ser a base da patologia em estudo ainda continua desconhecida [5].

A identificação de genes em que sua expressão está envolvida na causa dos transtornos mentais pode ser alcançada através de análises nas mudanças do ácido desoxirribonucleico (DNA) e estudo dos mecanismos moleculares pelos quais fatores ambientais podem estar atuando sobre o genoma. E assim, um número considerável de genes de pequenos efeitos em associação com fatores ambientais pode ser considerado responsável pela etiologia do transtorno bipolar [6].

Em relação à farmacoterapia infere-se que o sucesso de estabilizadores de humor é determinado por fatores genéticos, que atuam alterando a resposta terapêutica. O lítio é considerado a droga mais utilizada para o tratamento de transtorno bipolar, além de ser o foco de estudos sobre a suscetibilidade genética e alterações nas respostas terapêuticas. Desta forma, acredita-se que há uma relação

significativa entre polimorfismos e a resistência na terapêutica utilizada no transtorno bipolar, em alguns casos [7,8].

Dentro desse contexto, identificar esses polimorfismos genéticos pode ser a chave para comprovar a etiologia desse transtorno, além de identificar os genes “candidatos” a fim de que sejam profundamente estudados. Esses genes são escolhidos com base em sua vinculação a uma característica de interesse e sua expressão vem sendo estudada e associada com o transtorno bipolar [1].

Detectar esses polimorfismos permite a identificação de fatores de risco ou fatores de proteção que sugerem o desenvolvimento desse transtorno, além de que a identificação dos genes de suscetibilidade genética associados a diferentes transtornos mentais permanece, a fim de revelar também a interação gene-ambiente [9].

Nesta perspectiva, o objetivo do presente trabalho foi discutir sobre a predisposição genética presente no transtorno bipolar, além de citar alelos, genes e regiões cromossômicas mais envolvidas, através de uma revisão integrativa.

2 MÉTODOS

O presente artigo se trata de uma pesquisa descritiva, que buscou retratar ao máximo as características da temática do transtorno bipolar e genética, identificando as relações existentes entre os termos. Pode-se considerar também como uma revisão integrativa, onde se obteve uma análise ampliada dos estudos publicados possibilitando discussões sobre métodos e resultados de pesquisas [10].

Os dados (artigos) foram coletados e analisados no período de dezembro de 2018 a janeiro de 2019, levando em conta a questão norteadora: Quais os fatores genéticos que predis põem indivíduos ao transtorno bipolar?

A busca dos artigos foi realizada na plataforma da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) incluindo estudos originais (artigos, documentos, monografia, dissertação e tese) disponíveis na íntegra, nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados nos últimos 10 anos (2007 a 2017), utilizando-se de palavras-chave pertencentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) isolados e/ou associados: “transtorno bipolar” e “predisposição genética”.

Diante disso, foram identificados 192.779 artigos utilizando as palavras-chave de forma isolada. Fazendo uso das palavras-chave associadas transtorno bipolar e predisposição genética, foram encontrados 819 artigos. Fazendo uso dos critérios de inclusão acima mencionados restaram 512 artigos, posteriormente foi utilizada a estratégia PICO.

A estratégia de PICO foi utilizada para realizar a exclusão dos artigos, pois consiste em uma ferramenta que tem por base evidências científicas, proporcionando um levantamento bibliográfico eficiente. PICO se trata de uma sigla para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho), onde nesse estudo o “Paciente” é o portador do transtorno de bipolaridade, a “Intervenção” é a base genética, não há comparação e “Outcomes” é a relação existente entre os fatores genéticos e o surgimento do transtorno bipolar.

Por meio deste levantamento, após filtros e estratégia PICO foram estudados de forma minuciosa 15 artigos científicos e realizada leitura analítica de todo o conteúdo, seguindo para a resposta em questionamento.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 1 apresenta informações a respeito dos quinze artigos selecionados pela estratégia PICO, contendo informações tais como o título do artigo, autores e ano de publicação, método do estudo e resultados, sugerindo explicações ao problema de pesquisa mencionado na metodologia.

Quadro 1 - Síntese dos estudos analisados

Título	Autores e ano de publicação	Método do estudo	Resultados
Artigo 1 Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample	GREEN, E.K. et al., 2013	Estudo caso-controlado	Há a predisposição genética ao transtorno bipolar com alterações nos genes CACNA1C, ODZ4 e no cromossomo 15q14.
Artigo 2 Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype	CRADDOCK, N. et al., 2010	Estudo caso-controlado	Fortes evidências de que a variação nos genes dos receptores GABAA influencia e se constitui em fator de risco para o fenótipo em estudo.

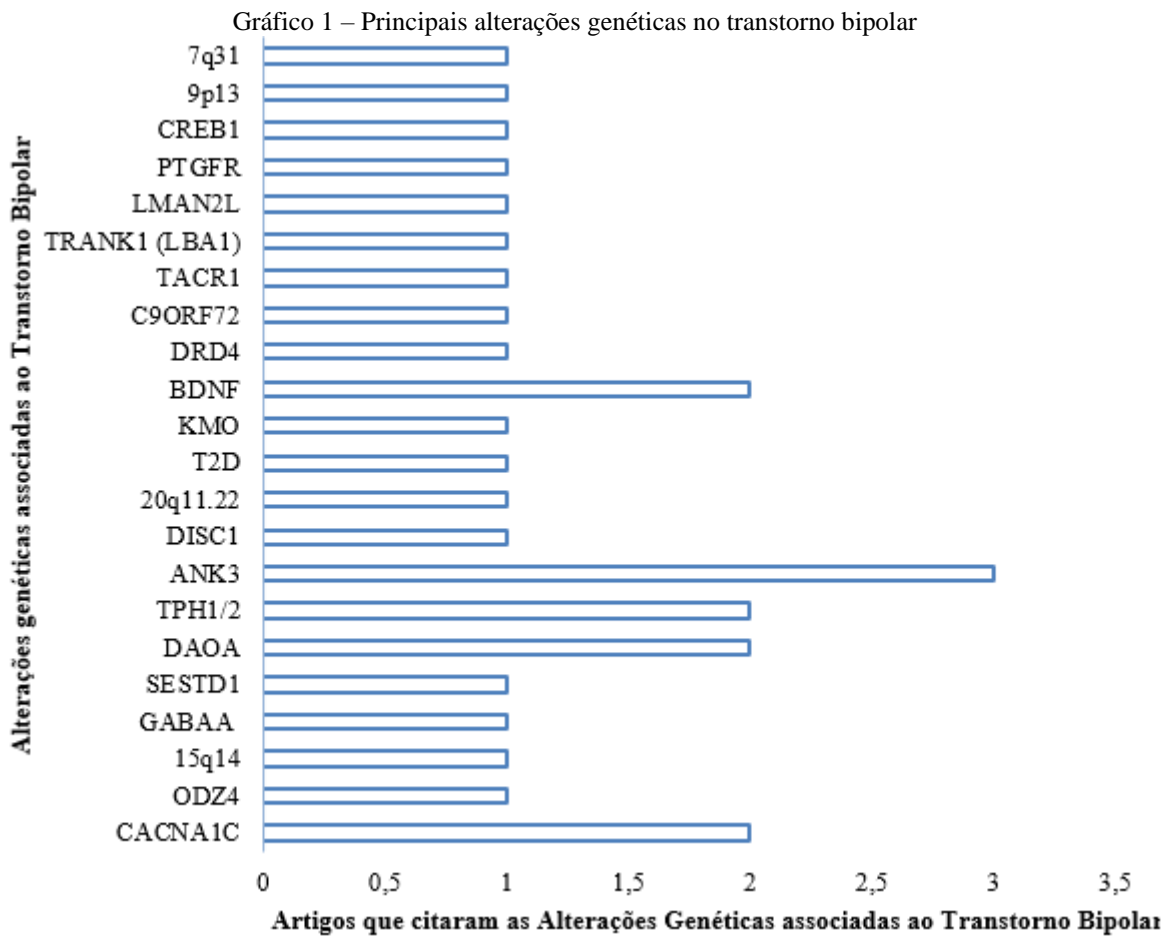
<p>Artigo 3</p> <p>Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder</p>	<p>SONG, J. et al., 2016</p>	<p>Estudo caso-controle</p>	<p>Os resultados revelaram que existem variantes no gene SESTD1 associada ao risco de transtorno bipolar.</p>
<p>Artigo 4</p> <p>Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar</p>	<p>ALVES, V. M. et al., 2012</p>	<p>Estudo descritivo</p>	<p>Essa análise identificou cinco genes envolvidos no transtorno bipolar: CANAC1C, DAOA, TPH2, ANK3 e DISC1.</p>
<p>Artigo 5</p> <p>Impact of a cis-associated gene expression SNP on chromosome 20q11.22 on bipolar disorder susceptibility, hippocampal structure and cognitive performance</p>	<p>LI, M. et al., 2016</p>	<p>Estudo descritivo</p>	<p>Resultados sugerem que 20q11.22 é provavelmente uma região de risco para transtorno bipolar.</p>
<p>Artigo 6</p> <p>Genome-wide association study of bipolar disorder accounting for effect of body mass index identifies a new risk allele in TCF7L2</p>	<p>WINHAM, S.J. et al., 2014</p>	<p>Estudo exploratório</p>	<p>O risco genético para transtorno bipolar é dependente do IMC, possivelmente relacionado ao risco genético comum com T2D.</p>
<p>Artigo 7</p> <p>The KMO allele encoding Arg452 is associated with psychotic features in bipolar disorder type 1, and with increased CSF KYNA level and reduced KMO expression</p>	<p>LAVEBRATT, C. et al., 2014</p>	<p>Estudo caso-controle</p>	<p>Variação genética no alelo KMO influencia o risco de características psicóticas na mania de pacientes com transtorno bipolar.</p>
<p>Artigo 8</p> <p>Meta-Analysis of Genetic Association Studies on Bipolar Disorder</p>	<p>SEIFUDDIN, F. et al., 2012</p>	<p>Estudo descritivo</p>	<p>Polimorfismos no BDNF, DRD4, DAOA e TPH1.</p>

<p>Artigo 9</p> <p>C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder</p>	<p>MEISLER, M.H. et al., 2013</p>	<p>Estudo caso-controle</p>	<p>Expansão do C9ORF72 pode estar associada ao transtorno bipolar</p>
<p>Artigo 10</p> <p>Genetic Association of The Tachykinin Receptor 1 TACR1 Gene in Bipolar Disorder, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and the Alcohol Dependence Syndrome</p>	<p>SHARP, S.I. et al., 2014</p>	<p>Estudo de coorte</p>	<p>Polimorfismos no gene do receptor de taquicinina 1 (TACR1) pode ser associado com transtorno bipolar.</p>
<p>Artigo 11</p> <p>Association between brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism Val66Met and susceptibility to bipolar disorder: a meta-analysis</p>	<p>WANG, Z. et al., 2014</p>	<p>Estudo descritivo</p>	<p>Não há evidências convincentes para apoiar o polimorfismo Val6Met no gene BDNF desempenhando um papel importante na suscetibilidade ao transtorno bipolar.</p>
<p>Artigo 12</p> <p>Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder</p>	<p>CHEN, D.T. et al., 2013</p>	<p>Estudo descritivo</p>	<p>Os resultados sugerem novos achados de associação com os genes TRANK1 (LBA1), LMAN2L e PTGFR.</p>
<p>Artigo 13</p> <p>Allelic differences between Europeans and Chinese for CREB1 SNPs and their implications in gene expression regulation, hippocampal structure and function, and bipolar disorder susceptibility</p>	<p>LI, M. et al., 2014</p>	<p>Estudo caso-controle</p>	<p>A prevalência dos alelos de risco CREB1 em europeus é provável causa de transtorno bipolar.</p>
<p>Artigo 14</p> <p>Identification of Susceptibility Loci at 7q31 and 9p13 for Bipolar Disorder in an Isolated Population</p>	<p>PALO, O.M. et al., 2010</p>	<p>Estudo retrospectivo</p>	<p>Os loci na região centromérica do cromossomo 9p13 e na região telomérica do 7q31 pode representar loci de suscetibilidade para transtorno bipolar na população finlandesa.</p>

Artigo 15	TAKATA, A. et al., 2011	Estudo controle caso-	Os achados comprovaram ainda mais a associação entre ANK3 e transtorno bipolar.
Association of ANK3 With Bipolar Disorder Confirmed in East Asia			

Fonte: MIRANDA AG et al, 2020.

O Gráfico 1 apresenta os principais genes, alelos e cromossomos envolvidos com a predisposição genética e o transtorno bipolar encontrados nas publicações estudadas, sendo que há a predominância dos genes ANK3, BDNF, TPH1/2, DAOA e CACNA1C.



Fonte: MIRANDA AG et al, 2020.

Green e colaboradores (2013) infere que existem evidências comprovadas de que os genes influenciam a suscetibilidade ao transtorno bipolar. Estes autores realizaram um estudo de genotipagem usando uma matriz de genotipagem, o ImmunoChip, em uma amostra do Reino Unido de 1218 casos de transtorno bipolar e 2913 controles, comprovando que alterações nos genes CACNA1C, ODZ4 e no cromossomo 15q14 são fatores predisponentes para o fenótipo do transtorno bipolar.

Craddock e colaboradores (2010) apontam que apesar das evidências convincentes de uma importante contribuição genética para o risco de transtorno bipolar, é preciso evidências conclusivas que impliquem genes específicos ou sistemas fisiopatológicos. E assim, estes autores apontaram que a variação nos genes dos receptores ácido gama-aminobutírico A (GABAA) influência e se constitui em fator de risco para o fenótipo em estudo.

Sendo importante lembrar que os receptores GABAA se constituem no principal mecanismo inibitório do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, sendo que o achado genético supracitado é de interesse substancial porque os receptores GABAA foram hipoteticamente envolvidos na patogênese de doenças psicóticas, ansiedade e distúrbios do álcool.

Song e colaboradores (2016) realizaram um estudo de associação genômica objetivando identificar as variações que influenciam a resposta ao lítio (tratamento profilático para o transtorno bipolar) e as variantes genéticas associadas ao risco deste transtorno. Os resultados apontaram que há um polimorfismo no domínio 1 da espectrina (SESTD1), que codifica uma proteína envolvida na regulação de fosfolípidios, e esses têm sido fortemente implicados como alvos de tratamento de lítio.

Alves e colaboradores (2012) sintetizaram dados de publicações que investigaram polimorfismos genéticos associados com transtorno bipolar. Os resultados identificaram cinco genes (mais citados na literatura): CANAC1C, DAOA, TPH2, ANK3 e DISC1. É possível perceber através desta análise que mais pesquisas são necessárias para elucidar a influência da genética sobre esse transtorno, apesar dos avanços recentes com relação ao papel do polimorfismo genético.

Li e colaboradores (2016), procuraram avaliar o impacto das variantes em bipolares combinando dados do transtorno bipolar e estudos de associação genômica ampla (GWAS). E os resultados sustentam que os polimorfismos localizados no cromossomo 20q11.22 são significativamente associados ao transtorno bipolar. Embora o estudo não identifique o(s) gene(s) de risco real para transtorno bipolar nessa região genômica, estudos futuros podem melhorar o panorama de maneira mais convincente associando entre esses fatores de risco potenciais a uma maior susceptibilidade ao transtorno bipolar.

Winham e colaboradores (2014) inferem que o transtorno bipolar está associado a maior índice de massa corporal (IMC) e aumento da comorbidade metabólica. Para investigar os fatores genéticos subjacentes ao transtorno, considerando o IMC, realizaram análises de todo o genoma, analisando 729 454 marcadores genotipados de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) em 388 casos de transtorno e 1020 controles saudáveis com dados disponíveis para o IMC máximo. Os resultados levantaram a

hipótese de que o risco genético para o transtorno bipolar é dependente do IMC, possivelmente relacionado ao risco genético comum com diabetes do tipo 2 (DT2).

Lavebratt e colaboradores (2014) levantaram a hipótese de que a expressão de quinurenina 3-monooxigenase (KMO) no córtex pré-frontal seria reduzida no transtorno bipolar com características psicóticas e que uma variante genética funcional do KMO se associaria com esta doença. KYNA é um dos três produtos de três enzimas da quinurenina. A inibição farmacológica do KMO leva consequentemente a redução da formação de 3-hidroxiquinurenina e aumento disponibilidade de quinurenina, desviando assim o metabolismo da quinurenina em direção a KYNA. Os achados sugerem que a variação genética no KMO influencia o risco de características psicóticas em pacientes com transtorno bipolar. Isto proporciona um mecanismo possível para os níveis elevados de KYNA no líquido cefalorraquidiano em pacientes bipolares com características psicóticas ao longo da vida e associação positiva entre os níveis de KYNA e o número de episódios maníacos.

Seifuddin e colaboradores (2012), inferem que existem inúmeros estudos de associação de genes ao transtorno bipolar, mas com resultados inconsistentes. E assim, realizaram uma meta-análise para avaliar a evidência cumulativa. Os resultados apontaram que polimorfismos no BDNF, DRD4, DAOA e TPH1 foram considerados nominalmente significativos com um valor de $p < 0,05$. No entanto, nenhum dos achados foi significativo após a correção para múltiplos testes. Sendo assim, a falta de resultados completos destaca a necessidade de mais abordagens teóricas para estudar a genética do transtorno bipolar.

Meisler e colaboradores (2013), buscaram investigar o papel do gene C9ORF72 no transtorno bipolar. Para isso, 89 indivíduos com transtorno bipolar (advindos de famílias com duas gerações do mesmo transtorno) foram selecionados para detectar a expansão da repetição de C9ORF72. Os resultados apontaram que o curso da doença nas duas gerações demonstra que a expansão do C9ORF72 pode estar associada a uma forma de transtorno bipolar que se apresenta clinicamente de forma clássica e com progressão para doença neurodegenerativa. Entretanto, é preciso citar que este estudo apresentou uma frequência para este gene de apenas 1%, indicando que C9ORF72 não é um dos principais contribuintes para o transtorno bipolar.

Essa informação pode ser comprovada em todos os estudos selecionados neste artigo, que apresenta um alelo, gene ou cromossomos diferentes e que estão correlacionados com o fenótipo do transtorno bipolar, conforme foi apresentado no gráfico 1.

Sharp e colaboradores (2014), estudaram 18 polimorfismos de nucleotídeo único no gene TACR1 para associar com o transtorno bipolar em uma amostra (506 indivíduos) da University College

London. Os resultados apontaram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene do receptor de taquicinina 1 (TACR1) estão nominalmente associados ao transtorno bipolar. Um achado importante foi a associação com a dependência de álcool.

Wang e colaboradores (2014), objetivou determinar de forma abrangente a força das associações entre o polimorfismo genético do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a suscetibilidade a transtornos bipolares (DBP). No geral, não houve diferença significativa na distribuição alélica do polimorfismo Val66Met entre pacientes e controles, embora houvesse uma tendência à associação entre este polimorfismo e transtorno bipolar na etnia caucasiana. Não há evidências convincentes para apoiar o polimorfismo Val6Met no gene BDNF desempenhando um papel importante na suscetibilidade ao transtorno bipolar em diferentes etnias.

Chen e colaboradores (2013) apontam que existe uma deficiência nos estudos publicados sobre associação genômica do transtorno bipolar, inferindo que foram identificados vários sinais significativos genômicos em amostras de ancestralidade europeia, mas até agora são responsáveis por pouco do risco herdado. Sendo assim, realizaram uma busca em 750.000 marcadores genéticos de alta qualidade em uma amostra combinada de 14.000 indivíduos de ascendência europeia e asiática. Posteriormente, os achados mais significativos foram testados em uma amostra extensa de 17 700 casos e controles. Os resultados sugeriram novos achados de associação com os genes TRANK1 (LBA1), LMAN2L e PTGFR, sendo que o polimorfismo mais significativo encontra-se em TRANK1. Os autores apresentaram evidências que também apoiam a associação do ANK3 e um locus no cromossomo 3p21.1 com o transtorno.

Li e colaboradores (2014) objetivaram estudar o gene CREB1 relacionado a amostras de indivíduos com transtornos bipolares de ancestralidade europeia (64 888 indivíduos). Os resultados identificaram inúmeros polimorfismos significativamente associados com transtorno bipolar. Esses polimorfismos de risco foram então submetidos a análises adicionais, incluindo volume hipocampal, função hipocampal e desempenho cognitivo. E os resultados mostraram que os SNP's de risco estavam significativamente associados ao volume do hipocampo e à função hipocampal, mostrando diminuição do volume do hipocampo e diminuição da ativação do hipocampo esquerdo, acrescentando mais evidências de seu envolvimento na suscetibilidade ao transtorno bipolar. E assim, demonstraram que a prevalência regional dos alelos de risco CREB1 em europeus provavelmente é causada pela variabilidade genética devido à seleção natural que age sobre um gene próximo.

Palo e colaboradores (2010) realizaram uma análise de ligação em 23 famílias finlandesas com distúrbio bipolar na busca por evidências significativas no genoma e detectaram uma ligação do transtorno bipolar aos cromossomos 7q31 e 9p13.1.

O cromossomo 9p13 (na região do centrômero) abriga vários genes interessantes, incluindo a proteína 3 (CNTNAP3) associada a contactina e a aldeído desidrogenase 1 (ALDH1B1). Já no 7q31, os genes candidatos de interesse neste locus incluem o canal de entrada de voltagem de potássio (KCND2) e proteína ativadora dependente de cálcio para secreção 2 (CADPS2). E assim, os loci na região centromérica de 9p13 e a região telomérica de 7q31 podem representar loci de susceptibilidade para transtorno de humor na população finlandesa.

Takata e colaboradores (2011) analisaram 2.212 participantes (352 da Coreia, 860 do Japão e 1.000 de Taiwan) e 2.244 controles (349 da Coreia, 895 do Japão e 1.000 de Taiwan), para averiguar a análise de associação genética de dois polimorfismos (SNPs) em ANK3 e o transtorno bipolar. Não foi possível detectar qualquer diferença significativa na frequência do alelo em análises individuais usando cada uma das três populações. No entanto, quando foi combinado os três conjuntos de dados, houve uma associação significativa entre os polimorfismos estudados, sugerindo que ANK3 pode ser um dos candidatos mais promissores para um gene de susceptibilidade ao transtorno bipolar.

4 CONCLUSÃO

A partir dos artigos analisados é possível concluir que há uma gama de fatores genéticos (polimorfismos, alelos, genes e regiões cromossômicas) que predisõem ao fenótipo do transtorno bipolar. Havendo, portanto, nos estudos analisados, a predominância dos genes ANK3, BDNF, TPH1/2, DAOA e CACNA1C.

Destaca-se, ainda, a relevância das variações dos genes receptores GABAA como um fator de risco para o Transtorno Bipolar, visto que estudos mais consistentes reforçam a ideia de que esse fenótipo decorre da interação de múltiplos sistemas, como: serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico, bem como influencia na atuação dos diferentes mecanismos de ação das drogas utilizadas para tratamento.

O ANK 3, dentre os polimorfismos e variabilidade gênica já vistos na literatura, tem um papel promissor no futuro para ser um gene de forte propensão ao Transtorno Bipolar. No entanto, os estudos possuem como fator limitante na descoberta de alelos comuns associados ao Transtorno Bipolar, o tamanho da amostra e o grande polimorfismo genético associado, os quais não permitiram, até o momento, correlações seguras e patognomônicas específicas.

Diante disso, mais estudos são necessários para comprovar esses achados e levar à identificação de variantes funcionais, o que irá trazer benefícios na identificação da população de risco possibilitando o diagnóstico precoce e um tratamento individualizado.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, V. M. et al. Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 39, n. 1, p. 34-9, 2012.
2. DUFFY, A. et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, v. 204, p.122-128, 2014.
3. MICHELON, L.; VALLADA, H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 32, n. 1, p. 21-7, 2005.
4. CICHON, S. et al. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 50-region are associated with bipolar affective disorder. *Human Molecular Genetics*, v. 17, n. 1, p. 87-97, 2008.
5. EMILY, M. et al. Using biological networks to search for interacting loci in genome-wide association studies. *European Journal of Human Genetics*, v. 17, p. 1231-40, 2009.
6. KLAR, A. J. S. A proposal for re-defining the way the aetiology of schizophrenia and bipolar human psychiatric diseases is investigated. *Journal of Biosciences*, v. 35, n. 1, p. 11-5, 2010.
7. SQUASSINA, A. et al. Pharmacogenomics of mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. *Human Genomics and Proteomics*, v. 1, p. 1-19, 2010.
8. KING, J. et al. Genetic control of lithium sensitivity and regulation of inositol biosynthetic genes. *PLoS ONE*, v. 5, n. 6, p. e11151, 2010.
9. NISHIOKA, S. A. et al. The role of the VNTR functional polymorphism of the promoter region of the MAOA gene on psychiatric disorders. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 38, n. 1, p. 34-42, 2011.
10. DONOSO, M. T. V.; GONÇALVES, V. A. M. S.; MATTOS, S. S. A família do paciente frente à doação de órgãos: Uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro*, v. 3, n. 1, p. 597-604, 2013.
11. CHEN, D.T. et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, v. 18, p. 195-205, 2013.
12. CRADDOCK, N. et al. Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. *Molecular Psychiatry*, v. 15, p. 146-153, 2010.
13. GREEN, E.K. et al. Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Molecular Psychiatry*, v. 18, p. 1302-1307, 2013.
14. LAVEBRATT, C. et al. The KMO allele encoding Arg452 is associated with psychotic features in bipolar disorder type 1, and with increased CSF KYNA level and reduced KMO expression. *Molecular Psychiatry*, v. 19, p. 334-341, 2014.

15. LI, M. et al. Impact of a cis-associated gene expression SNP on chromosome 20q11.22 on bipolar disorder susceptibility, hippocampal structure and cognitive performance. *The British Journal of Psychiatry*, v. 208, p. 128-137, 2016.
16. LI, M. et al. Allelic differences between Europeans and Chinese for CREB1 SNPs and their implications in gene expression regulation, hippocampal structure and function, and bipolar disorder susceptibility. *Molecular Psychiatry*, v. 19, p. 452-461, 2014.
17. MEISLER, M.H. et al. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, v. 15, p. 326-332, 2013.
18. PALO, O.M. et al. Identification of Susceptibility Loci at 7q31 and 9p13 for Bipolar Disorder in an Isolated Population. *American Journal of Medical Genetics Part B*, v. 153B, p. 723-735, 2010.
19. SEIFUDDIN, F. et al. Meta-Analysis of Genetic Association Studies on Bipolar Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B*, v. 159B, p. 508-518, 2012.
20. SONG, J. et al. Genome-wide association study identifies SESTD1 as a novel risk gene for lithium-responsive bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, v. 21, p. 1290-1297, 2016.
21. SHARP, S.I. et al. Genetic Association of The Tachykinin Receptor 1 TACR1 Gene in Bipolar Disorder, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and the Alcohol Dependence Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B*, v. 165B, p. 373-380, 2014.
22. TAKATA, A. et al. Association of ANK3 With Bipolar Disorder Confirmed in East Asia. *American Journal of Medical Genetics Part B*, v. 156, p. 312-315, 2011.
23. WANG, Z. et al. Association between brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism Val66Met and susceptibility to bipolar disorder: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, v. 14, n. 366, p. 3-9, 2014.
24. WINHAM, S.J. et al. Genome-wide association study of bipolar disorder accounting for effect of body mass index identifies a new risk allele in TCF7L2. *Molecular Psychiatry*, v. 19, p. 1010-1016, 2014.