

Cechy kliniczne choroby afektywnej dwubiegunowej występujące rodzinie – przesłanka do badań genetyczno-molekularnych

Familiality of clinical features in bipolar affective disorder: implications for molecular genetic studies

Joanna Hauser

Pracownia Genetyki Psychiatrycznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neurologia 2007; 2, 1: 37–45

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Joanna Hauser
Pracownia Genetyki Psychiatrycznej
Katedra Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 849 15 16, faks +48 61 848 03 92
e-mail: jhauser@amp.edu.pl

Streszczenie

Badania epidemiologiczne potwierdzają znaczenie czynników genetycznych w etiologii zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (CHAD). Wskazuje się w tych badaniach na udział wielu genów o niewielkim efekcie działania. Dotychczas nie są znane jeszcze geny związane z ryzykiem zachorowania na CHAD. Badanie genetycznego podłoża CHAD jest trudne ze względu na heterogenność kliniczną i genetyczną. Uważa się, że opis fenotypu CHAD powinien obejmować nie tylko diagnozę CHAD wg klasyfikacji DSM, ICD, ale także podtypy choroby wyodrębnione na podstawie cech klinicznych. Badania rodzin pozwalają na wskazanie grupy cech, które dotyczą przebiegu i obrazu klinicznego choroby oraz występują w badanej rodzinie. Wyniki tych badań umożliwiają wyodrębnienie bardziej homogennych fenotypów CHAD – są wskazówką do prowadzenia badań molekularnych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono badania podtypów CHAD występujących rodzinie. Przedstawiono także badania analizy sprzężeń oraz badania asocjacyjne w podtypach CHAD.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, fenotyp, badania rodzin, analiza sprzężeń, badania asocjacyjne

Abstract

Epidemiological studies suggest that individual variation in susceptibility to bipolar affective disorder (BP) is largely genetic, reflecting alleles of moderate effect in multiple genes. Molecular genetic studies have identified several potential regions of linkage, but specific genes that contribute to the illness remain unclear. Progress in identifying the genetic basis of bipolar affective disorder has been disappointing probably because of genetic and phenotypic heterogeneity of this illness. It is highly likely that using alternative phenotypes instead of only DSM and ICD diagnostic criteria will lead more rapid success in the search for susceptibility genes. BP is clinically heterogeneous, and clinical features that run in families may help define more homogeneous phenotypes. The objective of this paper is to describe clinical phenotypes that can be employed in psychiatric genetic studies of BP. Linkage and association studies are summarized in reference to subtypes of BP.

Key words: bipolar affective disorders, phenotype, family study, linkage analysis, association studies

Wstęp

Badania epidemiologiczne wskazują, że zaburzenia afektywne dwubiegunowe (CHAD) występują u ok. 0,8–2,6% populacji. Badania rodzin, bliźniąt oraz badania adopcyjne potwier-

dają znaczenie czynników genetycznych w etiologii CHAD. W modelu dziedziczenia chorób złożonych, do których należą zaburzenia psychiczne, wskazuje się na istotny udział wielu genów oraz czynników środowiskowych (Kato i wsp. 2005).

Dotychczas nie są znane geny związane z ryzykiem zachorowania na CHAD. Wyniki badań molekularnych są niejednoznaczne – często sprzeczne. Badania genetyczne w przypadku zaburzeń psychicznych są trudne, ze względu na heterogenny obraz kliniczny choroby oraz heterogenność genetyczną.

Obecnie uważa się, że badanie bardziej homogennych grup pacjentów ułatwi poszukiwanie genów związanych z patogenezą zaburzeń psychicznych. Wskazuje się, że określone geny mogą być związane z pewnymi cechami obrazu klinicznego choroby, np. z zachowaniami samobójczymi czy też z występowaniem objawów psychiatrycznych u chorych z CHAD.

W badaniach genetycznych zaburzeń psychicznych stosuje się również metodę analizy endofenotypów – biologicznych markerów związanych z chorobą. Przegląd badań na ten temat przedstawiono w pracy Hesler i wsp. (2006) oraz Savitz i Ramesar (2006).

Badania analizy sprzężeń – choroba afektywna dwubiegunowa

Badania analizy sprzężeń wskazują na wiele loci, które związane są z CHAD. W przeprowadzonych metaanalizach badań sprzężeń, Bander i Gershon (2002) opisali loci na chromosomach 13q i 22q, natomiast w pracy Seguardo i wsp. (2003) wskazano loci na chromosomach 9p, 10q, 14q.

W wielu badaniach opisano sprzężenie z loci na chromosomach 2q, 4p, 4q, 6q, 8q, 9p, 10q, 11p, 12q, 13q, 14q, 16p, 16q, 18p, 18q, 21q, 22q oraz Xq (Kato 2007; Haydn i Nurnberger 2006; Lambert i wsp. 2005). W regionie chromosomu wskazanego w badaniu sprzężeń znajdują się loci wielu genów. Do potwierdzenia związku określonego genu (tzw. pozycyjnego) z chorobą konieczne jest przeprowadzenie badań asocjacyjnych.

Shink i wsp. analizowali 35 genów kandydujących, których loci znajduje się w regionie 12q24.3. Opisali asocjację polimorfizmu trzech genów z CHAD – *KIAA1595*, *FLJ22471* i *HM74* (Shink 2005). Blair i wsp. (2006) badali polimorfizm 17 genów, których loci znajduje się na chromosomie 4p35 – potwierdzili asocjację z CHAD haplotypu genu *FAT*, kodującego białko, które należą do grupy kadheryn.

W badaniach asocjacyjnych opisano związek polimorfizmu wielu genów pozycyjnych z ryzykiem zachorowania na CHAD. Badania asocjacyjne dotyczyły polimorfizmów genów

związanych z:

- 1) układem glutaminergicznym – *RGS4* (1q23) (Corderio i wsp. 2005); *GRM4* (6q21) (Fallin i wsp. 2005); *GRM3* (7q21) (Fallin i wsp. 2005); *NRG1* (8p21) (Green i wsp. 2005); *GRIN2B* (12p12) (Fallin i wsp. 2005); *DAO* (12q24) (Fallin i wsp. 2005); *DAOA* (13q34) (Hattori i wsp. 2003);
- 2) układem serotonergicznym – *HTR3B* (11q23) (Frank i wsp. 2004);
- 3) układem gabaergicznym – *GABRA5* (15q11) (Otani i wsp. 2005);
- 4) układem dopaminergicznym – *DRD1* (5q35) (Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2006); *COMT* (22q11) (Hashimoto i wsp. 2005);
- 5) regulacją rytmów dobowych – *PERIOD3* (1p36) (Nievergelt i wsp. 2006); *ARNTL* (11p15) (Mansour i wsp. 2006); *TIMELESS* (12q12) (Mansour i wsp. 2006);
- 6) układem immunologicznym – *IL-1cluster* (2q13) (Papiol i wsp. 2004);
- 7) systemem przekazywania sygnałów – *PIK3C3* (18q21) (Stopkova i wsp. 2004); *SLC12A6* (15q13) (Meyer i wsp. 2005).

Wyniki tych badań szczegółowo przedstawiono w pracy Kato (2007).

Badania asocjacyjne genów kandydujących

Badania asocjacyjne tzw. genów kandydujących dotyczą analizy polimorficznych wariantów tych genów, które związane są teoretycznie z patogenezą choroby (w przypadku CHAD są to np. geny związane z układem serotonergicznym, noradrenergicznym, dopaminergicznym). Najwięcej badań dotyczyło genów kodujących: receptory dopaminowe – *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*; receptor serotoninowy – *HTR2A*; enzymy – monoaminooksydazę A (*MAOA*), hydroksylazę tryptofanu (*TPH1*); transportery – transporter dopaminy (*DAT1*), transporter noradrenaliny (*NET*), transporter serotoniny (*5HTT*) oraz czynnik neurotropowy pochodzenia mózgowego (*BDNF* – *brain-derived neurotrophic factor*) (Leszczyńska-Rodziejewicz i wsp. 2005; Leszczyńska-Rodziejewicz i wsp. 2002; Etain i wsp. 2004; Hauser i wsp. 2003; Gutierrez i wsp. 2004; Keikhaee i wsp. 2005; Lai i wsp. 2005; Skibińska i wsp. 2004).

W badaniach asocjacyjnych określonego polimorfizmu genu pierwsze doniesienia zazwyczaj były pozytywne, w kolejnych pracach często jednak nie potwierdzano asocjacji. Przeprowa-

dzono metaanalizy opublikowanych badań asocjacyjnych w CHAD, w przypadku trzech genów wyniki były pozytywne oraz istotne statystycznie. Potwierdzono znaczenie polimorfizmu genu kodującego monoaminooksydazę A (*MAOA*), katecholometyltransferazę (*COMT*) oraz transporter serotoniny (*5HTT*), jednak efekt wskazanych genów jest niewielki ($OR < 2$) (Preisig i wsp. 2000; Jones i Craddock 2001; Anguelova i wsp. 2003; Lasky-Su i wsp. 2004). Wyniki wielu prac wskazują też na znaczenie genu kodującego neurotrofinę BDNF w patogenezie CHAD (Skibińska i wsp. 2004; Neves-Pereira i wsp. 2002; Nakata i wsp. 2003).

Badania rodzin – podtypy kliniczne CHAD

Obraz kliniczny zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest zróżnicowany, uważa się, że jest to istotną przyczyną braku znaczącego postępu w badaniach genetycznego podłoża tej choroby. Wskazuje się także, że heterogenność kliniczna jest związana z heterogennością genetyczną. Zasadniczym problemem jest zatem określenie klinicznych fenotypów CHAD, które miałyby zastosowanie w badaniach molekularnych.

Badania rodzin pozwalają na stwierdzenie, jakie cechy kliniczne występują u członków określonej rodziny, zatem podlegają dziedziczeniu. Metoda ta pozwala na selekcję czynników klinicznych, które mogłyby być stosowane w badaniach genetycznych.

Propozycja wyodrębnienia szczegółowych fenotypów CHAD obejmuje cały szereg danych klinicznych, takich jak wiek, w którym pojawiają się objawy chorobowe, oraz jej przebieg (np. szybka zmiana faz, chroniczny przebieg choroby). Fenotyp CHAD można także definiować, opierając się na analizie objawów psychopatologicznych, np. można wyodrębniać grupy pacjentów, u których występują objawy psychotyczne, a także pozostałe grupy chorych, u których współwystępują inne zaburzenia psychiczne, takie jak uzależnienia (Schultze i wsp. 2006).

Badania rodzin wykazały, że niektóre cechy kliniczne CHAD występują rodzinnie.

W badaniu Lin i wsp. (2006), obejmującym 211 rodzin (717 chorych z diagnozą CHAD), stwierdzono, że wczesny wiek zachorowania (przed 21. rokiem życia) jest cechą występującą rodzinnie. Wykazano także, że u chorych z rodzinnie występującym wczesnym początkiem choroby wzrasta ryzyko uzależnień ($OR = 11,62$).

Fisfalen i wsp. (2005) analizowali częstość nawrotów choroby (depresji, hipomanii, manii) w grupie 407 chorych z 86 rodzin. Oceniali w stosunku rocznym średnią liczbę epizodów choroby, gdzie obserwowano korelację dotyczącą częstości nawrotów choroby wśród krewnych z diagnozą CHAD ($r=0,56$, $p < 0,004$). Wyniki tych badań wskazują, że częstość nawrotów choroby była podobna u krewnych – jest zatem cechą występującą rodzinnie.

W kolejnym badaniu, obejmującym 971 chorych (pary rodzeństwa), analizowano dane kliniczne, dotyczące początku choroby. Przedmiotem pracy było stwierdzenie, czy pierwszy epizod był epizodem manii czy też depresji oraz, czy jest to cecha występująca rodzinnie. Wyniki tych badań wskazują, że początek CHAD pod postacią zespołu maniakalnego jest cechą występującą rodzinnie (Kassem i wsp. 2006).

MacKinnon i wsp. (1997, 2003) analizowali obraz kliniczny choroby u 660 chorych z diagnozą CHAD. Stwierdzili, że współwystępujące zaburzenia lękowe (zespół lęku napadowego) występują częściej u osób z CHAD obciążonych rodzinnie zaburzeniami lękowymi w porównaniu z osobami bez obciążenia rodzinnego. W kolejnym badaniu opisano występowanie zachowań samobójczych w obrębie rodziny, a także przebieg choroby charakteryzujący się szybką zmianą faz (MacKinnon i wsp. 2005).

O'Mahony i wsp. (2002), w badaniu obejmującym grupę 160 par rodzeństwa chorego na CHAD, stwierdzili, że pewne cechy kliniczne choroby były podobne u rodzeństwa. W szczególności dotyczyło to takich cech, jak wiek, w którym pojawiają się objawy chorobowe, występowanie objawów psychotycznych, proporcja w występowaniu epizodów depresji/manii.

Potash z *Johns Hopkins School of Medicine* w Baltimore zajmuje się problemem, który dotyczy psychotycznej postaci CHAD. Potash uważa, że prawdopodobnie te same geny związane są z psychotycznym podtypem CHAD i ze schizofrenią. Badania rodzin pozwoliły na wstępną weryfikację tej koncepcji. Stwierdzono, że u krewnych probanta z psychotyczną CHAD częściej obserwowano także psychotyczną CHAD (Potash i wsp. 2001). Wyniki tych badań wskazują więc na tendencję do rodzinnego występowania psychotycznego podtypu CHAD. W badaniach rodzin analizowano związek między psychotyczną postacią CHAD a schizofrenią. Coryell i wsp. (1985) opisali częstsze występowanie objawów psychotycznych u tych

chorych na chorobę afektywną dwubiegunową, u których w rodzinie zanotowano przypadki schizofrenii. W kolejnych pracach potwierdzono rodzinną agregację schizofrenii u chorych z psychotyczną postacią choroby afektywnej dwubiegunowej (Rende i wsp. 2005). Opisano też rodzinne występowanie psychoz porodowych u chorych z diagnozą zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Jones i Craddock 2002).

W badaniu Schultze i wsp. (2006) analizowali rodzinne występowanie fenotypów klinicznych CHAD w grupie 1246 chorych ze 172 rodzin. Rodzinne występowanie dotyczyło takich cech klinicznych, jak objawy psychotyczne, zachowania samobójcze, współwystępowanie uzależnienia od alkoholu, współwystępowanie zaburzeń lękowych oraz poziom funkcjonowania społecznego. Wyniki tych badań wskazują, że fenotyp CHAD można opisywać nie tylko w kategoriach objawów psychopatologicznych, ale także, biorąc pod uwagę współwystępujące inne zaburzenia psychiczne oraz poziom funkcjonowania społecznego. Można zatem zakładać, że pacjenci z diagnozą CHAD, charakteryzujący się gorszym funkcjonowaniem społecznym, występowaniem objawów psychotycznych, uzależnieniem od alkoholu, różnią się genetycznie od osób bez tych cech fenotypowych.

Przedstawione wyniki badań są zatem wskazówką, jak można definiować fenotyp CHAD w badaniach molekularnych. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że badania rodzin mogą sugerować, że pewna cecha kliniczna jest uwarunkowana genetycznie, ponieważ wiadomo, że istotny wpływ w tym przypadku mogą mieć także czynniki środowiskowe.

Badania analizy sprzężeń – podtypy kliniczne CHAD

Fenotyp w badaniach analizy sprzężeń definiowano w oparciu o szczegółowe cechy obrazu klinicznego CHAD. Faraone i wsp. (2006) przeprowadzili analizę sprzężeń w 97 rodzinach obejmujących 540 chorych. Stwierdzono, że w przypadku podtypu CHAD o wczesnym początku choroby (przed 20. rokiem życia) sprzężenie dotyczyło regionów na chromosomach 6p25 (LOD 2.21), 9q34 (LOD 3.21) oraz 20q11 (LOD 2.16). W wielośrodkowym badaniu europejskim, obejmującym 87 par rodzeństwa z diagnozą CHAD o wczesnym wieku zachorowania (poniżej 21. roku życia), obserwowano sprzężenie na chromosomach 3p14, 10q23, 16q23 oraz 20p12 (Etain i wsp. 2006).

Można zatem przypuszczać, że we wskazanych regionach chromosomów znajdują się geny związane z wczesnym wiekiem zachorowania na CHAD.

W badaniu sprzężeń na populacji amerykańskiej obejmującym 539 osób z 97 rodzin opisano sprzężenie fenotypu – wczesny wiek zachorowania na CHAD z określonymi regionami na chromosomach 12p, 14p i 15q. Zależność ta dotyczyła występowania zespołu maniakałnego jako pierwszego epizodu CHAD (Faraone i wsp. 2004). Wyniki tego badania sugerują, że geny, znajdujące się we wskazanych regionach chromosomów w sposób specyficzny, mogą być związane z podtypem CHAD, w którym pierwszy epizod choroby był epizodem maniakałnym.

Cheng i wsp. (2006) z *Columbia Genome Center* w grupie 1060 chorych ze 154 rodzin przeprowadzili analizę sprzężeń z uwzględnieniem szczegółowego obrazu klinicznego CHAD. Wyniki tych badań wskazały, że podtyp CHAD z zachowaniami samobójczymi jest sprzężony z 6q25; podtyp CHAD z objawami psychotycznymi z 16p12; podtyp CHAD z współwystępującymi zaburzeniami lękowymi (lęk napadowy) z 7q21.

W kolejnej pracy opisano sprzężenie psychotycznego podtypu CHAD z *locus* na chromosomie 5q33 (Kerner i wsp. 2007).

Grupa naukowców z *Johns Hopkins University* opisała sprzężenie regionów na chromosomie 2p11 i 13q21 z psychotyczną postacią CHAD (psychotyczna CHAD z objawami niezgodnymi z nastrojem). Wyniki tych badań wskazują, że podłoże genetyczne psychotycznego podtypu choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii może być wspólne, ponieważ *loci* 2p11 i 13q21 są także sprzężone ze schizofrenią (Goes i wsp. 2007).

Wyniki badań analizy sprzężeń, uwzględniające szczegółowo fenotyp kliniczny CHAD, potwierdzają hipotezy zakładające, że w określonych regionach chromosomów znajdują się *loci* genów modyfikujących obraz i przebieg kliniczny choroby. Kolejnym etapem badań powinny być więc badania asocjacyjne z określonym fenotypem CHAD.

Badania asocjacyjne – podtypy kliniczne CHAD

W badaniach asocjacyjnych poszukiwano zależności pomiędzy cechami klinicznymi CHAD a polimorfizmem genów kandydujących.

W populacji polskiej, obejmującej grupę 380 chorych z diagnozą CHAD, obserwowano związek między polimorfizmem -48A/G genu kodującego receptor dopaminowy D1 a wiekiem, w którym nastąpił początek choroby. Genotyp G/G obserwowano częściej u pacjentów, którzy zachorowali w późniejszym wieku (po 18. roku życia) (Dmitrzak-Weglarz i wsp. 2006). W kolejnej pracy badano gen kodujący *BDNF*, polimorfizm Val66Met tego genu był związany z wiekiem początku choroby afektywnej dwubiegunowej (Skibińska i wsp. 2004). Strauss i wsp. opisali także asocjację polimorfizmu genu *BDNF* z wczesnym wiekiem początku CHAD. Autorzy podkreślają, że związek polimorfizmu genu *BDNF* z wczesnym wiekiem zachorowania jest szczególnie interesujący, ponieważ *BDNF* wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, serotonergicznych i cholinergicznych. Jest także ważnym czynnikiem rozwoju kory czołowej i hipokampa, ma wpływ na proliferację komórek nerwowych i plastyczność synaptyczną, jak również bierze udział w procesach uczenia i pamięci (Duman 2002). W nawiązaniu zaburzeń neuroplastyczności, opisywanych w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, przypuszcza się, że *BDNF* może być genem związanym z wczesnym wiekiem zachorowania na CHAD (Strauss i wsp. 2004).

W badaniach asocjacyjnych analizowano związek między polimorfizmem genu transportera serotoniny (5-HTTLPR) a przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej. Najczęściej badanym polimorfizmem tego genu jest polimorfizm w promotorze genu, który charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad. Polimorfizm ten jest związany ze zróżnicowaną aktywnością transkrypcyjną genu. Badania ekspresji transportera serotoniny w płytkach krwi i w komórkach limfoblastów wykazały 3-krotnie niższą aktywność transkrypcyjną allelu (s) (*short*) z delecją 44 par zasad niż allelu (l) (*long*) (Greenberg i wsp. 1999). W badaniach polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny 5-HTTLPR stwierdzono, że allel krótki (s) był związany z wczesnym wiekiem początku zachorowania na CHAD (Bellivier i wsp. 2002). Wyniki badań asocjacyjnych wskazują zatem, że wiele genów może mieć związek z wiekiem zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową.

W populacji polskiej, obejmującej 416 chorych, stwierdzono, że polimorfizm T-50C genu kodującego GSK-3 β (*glycogen synthase kinase-3*) jest związany z ryzykiem zachorowania w grupie kobiet z diagnozą CHAD II. Zależności tej

nie obserwowano w grupie mężczyzn (Szczepaniewicz i wsp. 2006).

Benedetti i wsp. (2003) analizowali wieloletni (powyżej 5 lat) przebieg CHAD w grupie 69 chorych. Stwierdzili związek między polimorfizmem 3111T/C genu *CLOCK* a częstością nawrotów choroby. U osób z genotypem C/C obserwowano 2-krotnie częstsze nawroty niż w grupie chorych z innym genotypem. Ta sama grupa naukowców z Mediolanu opisała asocjację genotypu C/C genu *CLOCK* z zaburzeniami snu u chorych z CHAD (Serretti i wsp. 2003). Badania te wskazują na związek genu *CLOCK* (gen związany z regulacją rytmów dobowych) z obrazem i przebiegiem klinicznym CHAD.

Wyniki badań asocjacyjnych wskazują, że także polimorfizm genu kodującego enzym katecholometyltransferazę (COMT) może mieć związek z przebiegiem klinicznym CHAD. COMT jest enzymem inaktywującym aminy katecholowe. Najczęściej badano czynnościowy polimorfizm *COMT*, -Val108(158)Met. Tranzycja G/A w kodonie 108(158) w eksonie 4. genu prowadzi w białku do substytucji waliny – metioniną. Ten polimorfizm jest związany z aktywnością enzymatyczną *COMT*. Termolabilny wariant białka zawierający metioninę jest 3–4-krotnie mniej aktywny od termostabilnego wariantu z waliną (Kirov i wsp. 1999).

W badaniach asocjacyjnych opisano związek allelu met z podtypem CHAD, charakteryzującym się szybką zmianą faz (Popolos i wsp. 1998, Kirov i wsp. 1998).

Popolos i wsp. zauważają, że biologiczne znaczenie genotypu met/met może być w pewnym zakresie podobne do farmakologicznego mechanizmu działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Genotyp met/met jest związany z wyższym poziomem katecholamin w synapsie, podobnie TLPD powodują wzrost przekazywania katecholaminergicznego. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych osób stosowanie TLPD zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu maniakalnego, a także szybkiej zmiany faz. Podobnie, w badaniach asocjacyjnych stwierdzono, że genotyp met/met zwiększał ryzyko wystąpienia szybkiej zmiany faz u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową. Badania te sugerują zatem, że stosowanie leków TLPD u osób o genotypie met/met *COMT* może być związane z ryzykiem wystąpienia szybkiej zmiany faz.

W badaniach asocjacyjnych wykazano też związek między polimorfizmem genu transportera serotoniny (5-HTTLPR) a przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej. Allel długi (l)

występował częściej u chorych z szybką zmianą faz w porównaniu z grupą kontrolną (Cusin i wsp. 2001). Willeit i wsp. (2003) analizowali związek polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny (5-HTTLPR) z obrazem klinicznym depresji w przebiegu CHAD. Stwierdzili, że allel krótki (s) występował częściej u pacjentów z atypową postacią depresji, natomiast allel długi (l) obserwowano częściej u chorych z depresją melancholiczną.

W badaniach asocjacyjnych analizowano geny związane z układem serotonergicznym z ryzykiem zachowań samobójczych (ZS) u pacjentów z CHAD. Badania neurobiologiczne wskazują na znaczenie zaburzeń układu serotonergicznego w patofizjologii zachowań samobójczych (Courtet i wsp. 2005).

Analizowano polimorfizm genu transportera serotoniny (5HTTLPR), wykazano związek allelu krótkiego (s) z ryzykiem gwałtownych prób samobójczych u chorych z CHAD (Bellivier i wsp. 2000). Stwierdzono też związek genotypu A/A genu kodującego hydroksylazę tryptofanu – *TPH1* (polimorfizm A218C) z ryzykiem ZS u chorych na CHAD (Bellivier i wsp. 1998). Wyniki badań farmakogenetycznych wskazują, że ten sam genotyp A/A, genu *TPH1* był związany z gorszymi wynikami profilaktycznego leczenia litem (Serretti i wsp. 1999). W naszych badaniach stwierdziliśmy, że gorszy efekt terapii litem obserwuje się u pacjentów z allelem krótkim (s) genu *5HTT* (Rybakowski i wsp. 2005). Wyniki badań farmakogenetycznych wydają się szczególnie interesujące, ponieważ w wielu pracach potwierdzono antyświadcujące właściwości litu u chorych z CHAD (Muller-Oerlinghausen i wsp. 2003). Dalsze badania przyniosą odpowiedź na pytanie, czy istnieje związek między antyświadcującym działaniem litu a genami *TPH1*, *5HTT*.

Ostatnio postuluje się, że te same geny mogą być związane z predyspozycją do zachorowania na schizofrenię i psychotyczną postać choroby afektywnej dwubiegunowej. W szczególności dotyczyć to może genów związanych z patofizjologią psychozy, a więc genów układu dopaminergicznego i glutaminergicznego. Wyniki wielu badań asocjacyjnych potwierdzają tę hipotezę (Craddock i Forty, 2006).

Neuregulina (*NRG1*) jest genem, związanym z układem glutaminergicznym, którego *locus* opisano w analizie sprzężeń schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Wyniki badań asocjacyjnych potwierdziły znaczenie polimorfizmu tego genu z ryzykiem zachorowania

na schizofrenię (Stefansson i wsp. 2002; Stefansson i wsp. 2003). Green i wsp. (2005) stwierdzili asocjację haplotypu *NRG1* w grupie 193 chorych na CHAD charakteryzujących się występowaniem objawów psychotycznych niezgodnych z nastrojem (OR-1,71). Autorzy podkreślają, że ten sam haplotyp był związany z ryzykiem zachorowania na schizofrenię.

W badaniu Raybould i wsp. (2005) badali dysbindynę (*DTNBP1*), gen układu glutaminergicznego. Stwierdzono asocjację polimorfizmu genu *DTNBP1* z psychotyczną postacią CHAD. Asocjacja dotyczyła SNP rs2619538, który był także związany z predyspozycją do zachorowania na schizofrenię.

W kolejnych pracach naukowców z Mediolanu opisali związek polimorfizmu genu kodującego receptory dopaminowe D4 i D2 z występowaniem objawów psychotycznych w zaburzeniach afektywnych (Serretti i wsp. 1999; Serretti i wsp. 2000). Wyniki tych badań potwierdzają zatem związek genów układu glutaminergicznego i dopaminergicznego z psychotyczną postacią CHAD.

U chorych z diagnozą CHAD często obserwuje się uzależnienie od alkoholu. Badania neurobiologiczne wskazują, że geny związane z układem dopaminergicznym mogą być związane z patofizjologią obu tych zaburzeń psychicznych. Gorwood i wsp. (2000) w badaniu asocjacyjnym analizowali polimorfizm genu kodującego receptor D2 w grupie chorych z diagnozą CHAD i uzależnionych od alkoholu oraz w grupie chorych bez współwystępującego uzależnienia. Nie stwierdzono zależności między polimorfizmem tego genu a predyspozycją do *podwójnej diagnozy*. Również w naszych badaniach nie potwierdzono związku polimorfizmu genów związanych z układem dopaminergicznym (DRD2, DRD3, DRD4) a ryzykiem alkoholizmu w grupie pacjentów z diagnozą CHAD (Szczepankiewicz i wsp. 2006).

Podsumowanie

Badania epidemiologiczne potwierdzają znaczenie czynników genetycznych w etiologii zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. W badaniach analizy sprzężeń stwierdzono, że wiele *loci* jest związanych z predyspozycją do zachorowania na CHAD. Dotychczas nieznane są jednak geny związane z ryzykiem zachorowania na CHAD. Wskazuje się, że trudności w badaniach molekularnych w przypadku zaburzeń psychicznych są związane z heterogennością ob-

razu klinicznego choroby oraz heterogennością genetyczną.

Wskazuje się, że wyodrębnienie bardziej homogennych grup pacjentów ułatwiłoby poszukiwanie genów związanych z patofizjologią zaburzeń psychicznych.

Badania rodzin w CHAD wskazują, że wiele cech klinicznych tej choroby występuje rodzinnie. W szczególności dotyczy to przebiegu choroby. Stwierdzono, że wczesny wiek zachorowania, przebieg choroby (szybka zmiana faz, częstość nawrotów choroby) występują rodzinnie. Obserwowano także rodzinne występowanie niektórych objawów psychopatologicznych choroby, w szczególności dotyczyło to obecności objawów psychotycznych oraz zachowań samobójczych. Wyniki tych badań stały się podstawą do wyodrębniania fenotypu, tj. podtypu CHAD do badań molekularnych.

Badania analizy sprzężeń wskazały na *loci* genów związanych z podtypem CHAD charakteryzującym się wczesnym wiekiem zachorowania (6p, 9q, 20q, 3p, 10q, 16q, 20p) psychotyczną CHAD (16p, 5q, 2p, 13q) oraz zachowaniami samobójczymi (6q).

W badaniach asocjacyjnych potwierdzono znaczenie wielu genów w określonych podtypach CHAD. Opisano asocjację polimorfizmu genów *DRD1* i *BDNF* z wczesnym wiekiem początku choroby; polimorfizmu genów *5HTT*, *COMT* z szybką zmianą faz; polimorfizmu genu *5HTT* z depresją melancholiczną; polimorfizmu genów *TPH* i *5HTT* z zachowaniami samobójczymi; polimorfizmu genów *NRG*, *DTNBP1*, *DRD2*, *DRD4* z psychotycznym podtypem CHAD.

Przedstawione wyniki badań wskazują, że wyodrębnienie homogennych pod względem obrazu klinicznego grup pacjentów może przyczynić się do poznania genów związanych z predyspozycją do CHAD.

Piśmiennictwo

1. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review for association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter. I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 574-591.
2. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 405-411.
3. Bellivier F, Leroux M, Henry C i wsp. Serotonin transporter gene polymorphism influence age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neurosci Lett* 2002; 334: 17-20.
4. Bellivier F, Szoke A, Henry C i wsp. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 319-22.
5. Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124: 87-91.
6. Benedetti F, Serretti A, Colombo C i wsp. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2003; 123: 23-26.
7. Blair IP, Chetcuti A, Badenhop RF i wsp. Positional cloning, association analysis and expression studies provide convergent evidence that the cadherin gene FAT contains a bipolar disorder susceptibility gene. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 372-383.
8. Cheng R, Joo SH, Loth JE i wsp. Genome-wide linkage scan in a large bipolar disorder sample from National Institute of Mental Health genetics initiative suggests putative loci for bipolar disorder, psychosis, suicide and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 252-60.
9. Corderio Q, Talkowski ME, Chowdari KV i wsp. Association and linkage analysis of RGS4 polymorphisms with schizophrenia and bipolar disorder in Brazil. *Genes Brain Behav* 2005; 4: 45-50.
10. Coryell W, Endicott J, Keller i wsp. Phenomenology and family history in DSM III psychotic depression. *J Affect Disord* 1985; 9: 13-18.
11. Courtet P, Jollant F, Castelnaud D i wsp. Suicidal behavior: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133: 25-33.
12. Craddock N, Forty L. Genetics of affective (mood) disorders. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 660-668.
13. Cusin C, Serretti A, Lattuada E i wsp. Influence of 5-HTTLPR and TPH variants on illness time course in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 217-23.
14. Dikeos DG, Papadimitriou GN, Soldatos CR. Familial aggregation of suicidal ideation in psychiatric patients: influence of gender. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 216-220.
15. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 29-34.
16. Dmitrzak-Weglarz M, Rybakowski JK, Stopień A i wsp. Dopamine receptor D1 gene -48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 46-50.
17. Etain B, Mathieu F, Rietschel M i wsp. Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 685-94.
18. Etain B, Rousseva A, Roy I i wsp. Lack of association between 5HT2A receptor gene haplotype, bipolar disorder and its clinical subtypes in a West European sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 129: 29-33.
19. Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D i wsp. Bipolar disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 918-936.
20. Faraone SV, Glatt SJ, Su J i wsp. Three potential susceptibility loci shown by a genome-wide scan for regions influencing the age at onset of mania. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 625-30.
21. Faraone SV, Lasky-Su J, Glatt SJ i wsp. Early onset bipolar disorder: possible linkage to chromosome 9q34. *Bipolar Disord* 2006; 8: 144-51.
22. Fisfalen ME, Schulze TG, DePaulo JR i wsp. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1266-1272.

23. Frank B, Niesler B, Nothen MM i wsp. Investigation of the human serotonin receptor gene HTR3B in bipolar and schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 131: 1-5.
24. Goes FS, Zandi PP, Miao K i wsp. Mood-incongruent psychotic features in bipolar disorder: familial aggregation and suggestive linkage to 2p11-q14 and 13q21-33. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 236-47.
25. Gorwood O, Bellivier F, Ades J. The DRD2 gene and the risk for alcohol dependence in bipolar patients. *Eur Psychiatry* 2000; 2: 103-108.
26. Green EK, Reybould R, Macgregor S i wsp. The schizophrenia susceptibility gene, neuregulin (NRG1), operates across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 73: 1355-1367.
27. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ i wsp. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999; 88: 83-87.
28. Gutiérrez B, Arias B, Gastó C i wsp. Association analysis between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and severe mood disorders. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 203-208.
29. Hashimoto R, Okada T, Kato T i wsp. The breakpoint cluster region gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1097-1102.
30. Hattori E, Liu C, Badner JA i wsp. Polymorphisms at the G72/G30 locus, on 13q33, are associated with bipolar disorder in two independent pedigree series. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1131-1140.
31. Hauser J, Leszczynska A, Samochowiec J i wsp. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 129-132.
32. Hayden EP, Nurnberger Jr. Molecular genetics of bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 85-95.
33. Hasler G, Drevets WC, Gould TD i wsp. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 93-105.
34. Jones I, Craddock N. Candidate gene studies of bipolar disorder. *Ann Med* 2001; 33: 248-256.
35. Jones I, Craddock N. Do peripartum psychotic episodes identify a more familial subtype of bipolar disorder? Results of a family history study. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 177-180.
36. Kassem L, Lopez V, Bedeker D i wsp. Familiality of polarity at illness onset in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1754-1759.
37. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 3-19.
38. Kato T, Kuratomi G, Kato N. Genetics of bipolar disorder. *Drugs Today (Barc)* 2005; 41: 335-344.
39. Keikhaee MR, Fadaei F, Sargolzaee MRF i wsp. Association analysis of the dopamine transporter (DAT) -67A/T polymorphism in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135: 47-49.
40. Kerner B, Brugman DL, Freimer N i wsp. Evidence of linkage to psychosis on chromosome 5q33-34 in pedigrees ascertained for bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144: 74-78.
41. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ i wsp. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 342-345.
42. Kirov G, Jones I, McCandless I i wsp. Family based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 558-565.
43. Lai TJ, Wu CY, Tai HW i wsp. Polymorphism screening and haplotype analysis of the tryptophan hydroxylase gene (TPH1) and association with bipolar affective disorder in Taiwan. *BMC Med Genet* 2005; 6: 14.
44. Lambert D, Middle F, Hamshere ML i wsp. Stage 2 of the Wellcome Trust UK-Irish bipolar affective disorder sibling-pair genome screen: evidence for linkage on chromosome 6q16-q21, 4q12-q21, 9p21, 10p14-p12 and 18q22. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 831-841.
45. Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ i wsp. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133: 110-115.
46. Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski PM, Kapelski P i wsp. A polymorphism of norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 182-185.
47. Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J, Dmitrzak-Węglarz M i wsp. Lack of association between polymorphisms of dopamine receptors, type D2, and bipolar affective illness in a Polish population. *Med Sci Monit* 2005; 11: 289-295.
48. Lin PI, McInnis MG, Potash JB i wsp. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 240-246.
49. MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson S i wsp. Panic disorder with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 90-95.
50. MacKinnon DF, Potash JB, McMahon FJ i wsp. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 441-448.
51. MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon ES i wsp. Association of rapid mood switching with panic disorder and familial panic risk in familial bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1696-1698.
52. Mansour HA, Wood J, Logue T i wsp. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2006; 5: 150-157.
53. Meyer J, Johannessen K, Freitag C. Rare variants of the gene coding potassium chloride cotransporter3 are associated with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 495-504.
54. Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A i wsp. The antisuicidal and mortality-reducing effect of lithium prophylaxis: consequences for guidelines in clinical psychiatry. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 433-439.
55. Nakata K, Ujike H, Sakai A i wsp. Association study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2003; 337: 17-20.
56. Neves-Pereira M, Mundo P, Mugila E i wsp. The brain derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-55.
57. Nievergelt CM, Kripke DF, Barrett TB i wsp. Suggestive evidence for association of the circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141: 234-241.
58. O'Mahony E, Corvin A, O'Connell R i wsp. Sibling pairs with affective disorders: resemblance of demographic and clinical features. *Psychol Med* 2002; 32: 55-61.
59. Otani K, Ujike H, Tanaka Y i wsp. The GABA type A receptor? 5 subunit gene is associated with bipolar I disorder. *Neurosci Lett* 2005; 381: 108-113.
60. Papiol S, Rosa A, Gutierrez B i wsp. Interleukine-1-cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *J Med Genet* 2004; 41: 219-223.
61. Papolos DF, Veit S, Faedda GL i wsp. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity

- catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 346-349.
62. Potash JB, Willour VL, Chiu YS i wsp. The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1258-1264.
 63. Preisig M, Bellivier F, Fenton BT i wsp. Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of multicenter study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 948-955.
 64. Raybould R, Green EK, MacGregor S i wsp. Bipolar disorder and polymorphisms in the dysbindin gene (DTNBP1). *Biol Psychiatry* 2005; 57: 696-701.
 65. Rende R, Hodgins S, Palmour R i wsp. Familial overlap between bipolar disorder and psychotic symptoms in Canadian cohort. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 189-194.
 66. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM i wsp. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 124-127.
 67. Savitz JB, Ramesar RS. Personality: is it a diable endophenotype for genetic studies of bipolar disorder? *Bipolar Disorders* 2006; 8: 322-327.
 68. Schulze TG, Hedeker D, Zandi P i wsp. What is familial about bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1368-1376.
 69. Segurado R, Detera-Wedlegh SD, Levinson DF i wsp. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 49-62.
 70. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L i wsp. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 15: 35-38.
 71. Serretti A, Lattuada E, Lorenzi C i wsp. Dopamine D2 Ser/Cys 311 variant is associated with delusion and disorganization symptomatology in major psychoses. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 270-274.
 72. Serretti A, Macciardi F, Catalano M i wsp. Genetic variants of dopamine receptor D4 and psychopathology. *Schizophr Bull* 1999; 25: 609-618.
 73. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C i wsp. Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 371-377.
 74. Shink E, Harvey M, Tremblay M i wsp. Analysis of microsatellite markers and single nucleotide polymorphisms in candidate genes for susceptibility to bipolar affective disorder in the chromosome 12q24.31 region. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 135: 50-58.
 75. Skibińska M, Hauser J, Czerski PM i wsp. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 215-220.
 76. Stefansson H, Sarginson J, Kong A i wsp. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83-87.
 77. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V i wsp. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877-892.
 78. Stopkova P, Saito T, Papolos DF i wsp. Identification of the PIK3C3 promoter variant associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 981-988.
 79. Strauss J, Barr CL, George CJ. Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 131: 16-19.
 80. Szczepankiewicz A, Skibińska M, Hauser J i wsp. Association of the GSK-3beta T-50 gene polymorphism with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 51-56.
 81. Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M i wsp. Study of dopamine receptors genes polymorphisms in bipolar patients with comorbid alcohol abuse. *Alcohol Alcohol* 2007; 42: 70-74; (www.alcalc.oxfordjournals.org).
 82. Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A i wsp. A polymorphisms (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 942-946.
 83. Xu C, Macciardi F, Li PP i wsp. 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: 36-43.