مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۴، شماره ۲، تابستان ۹۳، صفحات ۶۱ تا ۶۸

Review Article

واریانت‌های ژنتیکی ژن‌های مستعد اسکیزوفرنی و نقش آن در پیشرفت بیماری

محمد رضا نوری دلویی[۱]، فاطمه علیزاده[۲]

[۱] استاد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

اسکیزوفرنی بیماری شدید روانی است که حدود ۱ درصد از مردم جهان به آن مبتلا هستند. این بیماری چند عاملی با مشارکت شمار زیادی از ژن‌های مستعد کننده که در ارتباط با فرآیندهای اپی‌ژنتیک و عامل‌های محیطی هستند مشخص می‌شود. مطالعات، پیوستگی و همراهی چندین لوکوس را که احتمالاً خطر اسکیزوفرنی را تأیید می‌کنند، مانند نوروگلین۱، Disrupted in schizophrenia، دیسبایندین، اپسین ۴ و پرولین دهیدروژناز را نشان داده‌اند. اگرچه، جزییات عملکرد زیستی این ژن‌ها هنوز چندان مشخص نیست. ژن مهم Disrupted in schizophrenia1 (DISC1) که لوکوس ژن آن نخستین بار در یک خانواده بزرگ اسکاتلندی شناخته شد، سهم عمده‌ای در بیماری‌های ذهنی-روانی داشته و با جابه جایی متعادل کرموزومی t(1;11)(q22.1;q14.3) همراهی دارد. مطالعات گسترده روی DISC1 در خلال دهه گذشته نشان داده است که این ژن افزون بر عامل خطر ژنتیکی برای طیفی از بیماری‌های روانی شناخته شده، بر بسیاری از جنبه‌های عملکردی سیستم عصبی مرکزی مانند توسعه و رشد نورون‌ها، مسیرهای پیام دهی نورونی و عملکردهای سیناپسی اثر می‌گذارد. هم چنین، مطالعات ژنتیکی، ارتباط میان DISC1 و صفات کمی مشتمل بر حافظه کاری، سن شناخت و ادراک، حجم ماده خاکستری در کورتکس پری فرونتال و اختلالات در ساختار و عملکرد هیپو کامپ را نشان می‌دهد. DISC1 با شمار زیادی پروتئین که در مهاجرت نورون‌ها، تنظیم و تعدیل اسکلت سلولی و انتقال پیام نقش دارند، میان کنش می‌دهد. برخی از این پروتئین‌ها به عنوان عامل‌های مستعد ژنتیکی برای بیماری‌های روانی گزارش شده‌اند. در این مطالعه مروری، تازه‌های این بیماری و ارتباط واریانت‌های ژنتیکی شماری ژن مستعد اسکیزوفرنی به ویژه DISC1 و پروتئین‌های میانکنش دهنده با آن، و هم چنین تاثیر آنها روی ساختار و عملکرد مغز در انسان و موش مورد بررسی قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: *اسکیزوفرنی، همراهی، ژن، اپی ژنتیک، لوکوس، مستعد کننده.*

مقدمه

اسکیزوفرنی (روان گسیختگی) بیماری شدید روانی است که به طور میانگین، حدود ۱ در صد از مردم جهان به آن مبتلا هستند (۱). اسکیزوفرنی نوعی بیماری هتروژن و بدون هیچ نشانه مشخص است و از آن جا که بررسی‌های بیماری شناختی آن هیچ یک از نشانه‌ها و اجزاء موجود در بیماری‌های تخریب کننده نورون‌ها مانند inclusion bodies، dystrophic neuritis، یا reactive gliosis را نشان نمی‌دهد (۲)، با هیچ یک از آزمون‌های تشخیصی آزمایشگاهی جاری قابل شناسایی نیست. تشخیص افراد مبتلا از طریق مصاحبه و برخوردهای مکرر با افرادی که دچار توهم و هذیان و دیگر اختلالات فکری هستند انجام می‌گیرد. این بیماری توسط نشانه‌هایی که مثبت و منفی نامیده می‌شود شناخته می‌شود. نشانه های مثبت شامل توهم، هذیان گویی، تفکرات و سخنان سازمان دهی نشده و نشانه‌های منفی شامل از دست دادن احساسات، ناتوانی در سخن گفتن، ارتباط و تعامل برقرار نکردن با دیگران و نقص در ادراک و شناخت است (۳). سن شروع بیماری

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دکتر محمد رضا نوری دلویی (**email**: pedlung.nritld@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۱۰/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۷

معمولاً در دهه دوم یا سوم زندگی روی می‌دهد، گرچه ممکن است از دوران کودکی تا کهنسالی متغیر باشد (۴).

در اسکیزوفرنی مانند دیگر بیماری‌های چند عاملی و پیچیده عامل‌های ژنتیکی از جمله ژن‌های مستعد بیماری، اپی ژنتیک و عامل‌های محیطی مشارکت دارند. مطالعات خانوادگی و به ویژه بررسی دوقلوها، نقش عامل‌های ژنتیکی در پیشرفت این بیماری و نیز چندین ژن با خطر بالا را که با این بیماری همراهی دارند، نشان داده است. پژوهش‌های گسترده نشان داده‌اند، که ژن‌های دیسبایندین (Dysbindin)، نوروگلین ۱(Nerugulin1) و DISC1، که در این مقاله مروری به آنها پرداخته شده است، مهم‌ترین آنهاست (۵).

در میان این ژن‌ها، DISC1 به دلیل همراهی (Association) با بیماری اسکیزوفرنی و نیز نقش داشتن در بیشتر بیماری های ذهنی-روانی توجه شایانی را به خود جلب کرده است. مطالعه مسیر DISC1، به عنوان یک واسطه اساسی و کلیدی اختلالات کمی و آسیب شناسی مغز با مطالعات گسترده ژنتیکی، زیست شناسی، الگوهای حیوانی و تصویر برداری نورونی در حال پیشرفت است.

مطالعات خانوادگی DISC1

ژن DISC1، نخستین بار در سال ۱۹۹۰ و در یک خانواده بزرگ اسکاتلندی دارای مبتلایان فراوان به بیماری‌های ذهنی-روانی شناخته شد (۶). در این مطالعه، جابه جایی کروموزومی t(1;11)(q42;q14.3) این ژن با اسکیزوفرنی، اختلالات دو قطبی(bipolar) و افسردگی‌های (depression) عود کننده همراهی را نشان داد. نخستین شواهد نشان دهنده دخالت لوکوس DISC1 در بیماری‌های روانی، با مطالعات در جمعیت فنلاندی ارائه شد که در آن پیوستگی به اسکیزوفرنی و اختلالات اسکیزوئید در ناحیه ی 1q32.2-q41 نزدیک به ژن DISC1 گزارش شد (۷). هم چنین، بررسی‌های بیشتر در جمعیت‌های تایوان، اسکاتلند و بریتانیا پیوستگی کروموزومی 1q32-42 به بیماری‌های روانی را نشان داد (۸).

ژن DISC1

DISC1 شامل دو چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP) (Single nucleotide polymorphism): ser704cys(rs821616) و leu607phe(rs6675281) است که ser704cys با بیماری اسکیزوفرنی و در واقع چگونگی ساختار و عملکرد هیپوکامپ همراهی دارد (۹). برای نمونه، آلل سرین با کاهش حجم ماده خاکستری هیپوکامپ و تغییر فعالیت در عملکرد ادراکی آن همراهی نشان می‌دهد. افزون بر این، آلل cys704 با اختلالات افسردگی، کاهش حجم ماده خاکستری کورتکس هیپوکامپ و کاهش ناهم گردی(anisotropy) قطعه‌ها در ماده سفید پری فرونتال همراهی دارد (۹). مدارک قوی برای نقش کورتکس پری فرونتال (prefrontal cortex=PFC) در اختلالات ذهنی-روانی وجود دارد. در میان عملکردهای مربوط به شیوایی کلام (آزمون مرسوم برای عملکرد پری فرونتال) در بین افراد سالم داوطلب، فعالیت PFC در ser704/ser704 به ویژه در نیم کره چپ بیشتر جلوه می‌کند (۱۰). این یافته‌ها با گزارش‌های مبنی بر همراهی سرین ۷۰۴ با بیماری اسکیزوفرنی و حافظه بیانی (declarative) مختل شده در این بیماران همپوشانی دارد (۱۱).

مطالعه MRI توسط ژاپنی‌ها نشان داد که در حاملین سالم سیستئن ۷۰۴، حجم بیش تری در چین های جلویی میانی (medial superior frontal gyrus) و نیز کورتکس کاهش یافته‌ای نسبت به هوموزیگوت‌های سرین ۷۰۴ وجود دارد. اگر چه که مبتلایان اسکیزوفرنی دارای آلل سیستئین ۷۰۴، معمولا چین‌های حاشیه‌ای کمتری نسبت به هوموزیگوت‌های سرین ۷۰۴ نشان می‌دهند (۱۱).

مطالعه دیگری که با استفاده از MRI ارتباط میان چندشکلی leu607phe ژن DISC1 و حجم ماده خاکستری پری فرونتال را بررسی کرده است، نشان داده است که در میان بیماران و افراد سالم، حاملین فنیل آلانین ۶۰۷، ماده خاکستری کمتری در چین‌های جلویی بالایی (superior frontal gyrus) در مقایسه با هوموزیگوت‌های لوسین/ لوسین داشتند، هم چنین، بیماران حامل فنیل آلانین ۶۰۷، شدت بیشتری از نشانه‌های مثبت نشان دادند که گویای اهمیت بالینی این چندشکلی‌ها در آسیب شناسی روانی (psychopathology) است (۱۲).

پروتئین‌های میان‌کنش دهنده با DISC1

DISC1 با پروتئین‌های نورونی فراوانی میان کنش بر قرار می‌کند که نشان دهنده نقش‌های بالقوه آن در عملکرد مغز است. پروتئین‌های میان کنش دهنده با DISC1 در گروه‌های زیررده بندی می‌شوند: پروتئین‌های اسکلت سلولی، پروتئینهای چرخه سلولی، پروتئین‌های دخیل در انتقال پیام،

انتقال دهنده‌های درون سلولی/ برون سلولی، گلژی و پروتئین‌های دخیل در رشد نورون‌ها (۸). اگر چه که پاسخ به این پرسش را که کدام یک از این پروتئین‌های میان کنش دهنده با DISC1 در بیماری اسکیزوفرنی باید به عنوان هدفهای دارویی در نظر گرفته شود، باید در پژوهش های آینده خواند.

ژن نوروگلین -۱ و گیرنده B4 عامل رشد اپیدرمی

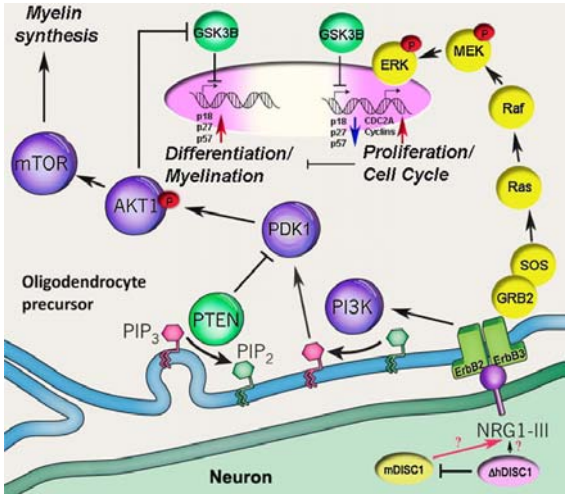
نوروگلین-۱ (NRG1) یکی از ژن‌های بزرگ و دارای اگزون فراوان است که بر روی کروموزوم ۸p قرار دارد. این ژن بر اساس ′۵ اگزون در تیپ‌های یک تا شش رده بندی می‌شود. هم چنین، بر اساس پروموترها و اسپلایسینگ‌های متفاوت، ایزوفرم‌های گوناگون و فراوانی تولید می‌کند. این ژن در سیستم عصبی مرکزی و در فرایندهای مرتبط با اسکیزوفرنی نقش‌های متنوعی دارد که نوع میلین دار شدن، رشد و توسعه سلول‌های گلیال اولیه در خلال توسعه و رشد کورتکس، ارتجاعی بودن نورونی، گسترش بین نورونی مربوط به سیستم گابا و بیان گیرنده‌های دوپامین، سروتونین و انتقال دهنده‌های مونوآمین از آن جمله است (۱۳).

شکافت پروتئولیتیکی NRG1 بخش N-ترمینال آن را که شامل قلمرو عامل رشد اپیدرمی (Epidermal growth factor receptor) است رها می‌کند. این رخداد برای پیام دهی (Signaling) سلول- سلول که با گیرنده B-۴ عامل رشد اپیدرمی (Erb4) از نوع گیرنده تیروزین کینازی واکنش می‌دهد ضروری است. NRG1 و گیرنده آن Erb4 با اسکیزوفرنی همراهی دارد (۱۴). این واکنش‌ها به دایمریزه شدن گیرنده، فسفریله شدن تیروزین و فعالیت مسیرهای پیام دهی پایین دست منجر می‌شود (۱۴).

پژوهش‌های سال ۲۰۱۰ نشان داده است که NRG1 و DISC1 به طور مستقیم به یک مسیر مشترک میانجیگری شده توسط گیرنده های Erb، (Erb3,Erb4) و مسیر پیام دهی P13K/AKT1 مرتبط می‌شوند (۱۵). این مطالعه، افزایش بیان یکی از ایزوفرم‌های DISC1 را در in vitro توسط NRG1 و NRG2 نشان داده است. هم چنین تاکید می‌دارد که موش ناک اوت شده NRG1 در خلال رشد و توسعه نورونی، کاهش DISC1 را در پی دارد (۱۵). روی هم رفته، این یافته‌ها حاکی از آن است که NRG1، Erbs، AKT1 و DISC1 در مسیر مشترکی مرتبط هستند که توسعه و رشد نورونی را تنظیم می‌کند و ممکن است در استعداد به اسکیزوفرنی نقش داشته باشند. مسیر پیام دهی مختل شده AKT1 نیز با این بیماری همراهی دارد (۱۶). بنابراین، این مطالعه وسیع که در سال ۲۰۱۱ انتشار یافته است، سه ژن نامزد مهم NRG1، AKT1 و DISC1 را برای این بیماری مورد تاکید قرار داده است (شکل۱) (۱۷).

شمار زیادی از ساز و کارهای پیام دهی NRG1 و ایزوفرم‌های متنوع آن نقش‌های گوناگونی در سیستم عصبی مرکزی دارد که بیشتر آنها می‌تواند در اسکیزوفرنی دخیل باشد. هاپلوتایپ ′۵ در ژن NRG1 با این بیماری همراهی دارد (۱۸)؛ یافته‌ای که توسط شماری مطالعات تکمیلی نیز حمایت شد. واریانت-های پرخطر NRG1 در نواحی اینترونی و پروموتر آن قرار گرفته‌اند. این ویژگی نشان می‌دهد که واریانت‌های مسبب بیماری به وسیله بیان تغییر یافته در سطح ژن - و نه در سطح پروتئین- میانجیگری می‌شود. این فرضیه توسط مطالعه‌ای بسط داده شد و نشان داد که واریانت‌های ژنتیکی SNP8NRG243177 از HapICE با بیان تغییر یافته NRG1 همراهی دارد (۱۹).

مطالعات انجام شده بر روی موش نیز نقش بالقوه NRG1 را در اسکیزوفرنی نشان داده است. ناک اوت کامل NRG1 کشنده است، در حالی که جانوران هتروزیگوت برای NRG1 یا گیرنده Erb4، کاهش تعداد گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپارتیک اسید (N-methyl-D-asparticacid) و افزایش گیرنده‌های دوپامین در PFC و هم چنین اختلالات رفتاری همراه با اسکیزوفرنی را نشان داده است (۲۰).



شکل۱. آبشار پیام دهی ErB2/3 تحریک شونده به وسیله NRG1 وتعدیل شونده توسط DISC1 (۱۷).

ژن PCM1

Pericentriolar Material 1 (PCM1)، دیگر ژن مستعد به اسکیزوفرنی است که میانکنش مستقیم با DISC1 دارد (۲۱). DISC1 جایگیری PCM1 در سانتروزوم (اندامک سازمان دهنده میکروتوبول) را تنظیم می‌کند (۲۲).

بررسی‌ها نشان داده‌اند که چندشکلی leu607phe ژن DISC1 هم بر جای‌گیری سانتروزومی PCM1 و هم در آزاد شدن نوروترانسمیترهای خودبه خودی مانند نورآدرنالین اثر می‌گذارد (۲۳). گردهمایی دیگر پروتئین‌های سانتروزوم، لنگراندازی (anchorage) و سازمان‌دهی میکروتوبول‌ها نیز وابسته به PCM1 است که نشانگر دخالت چندشکلی leu607phe ژن DISC1 در عملکرد میکروتوبول‌ها هنگام عدم تغییرات در حرکات و پویایی میکروتوبول‌ها است (۲۲).

میکروتوبول‌ها به عنوان ریلی عمل می‌کنند که در طول آن موتورهای مولکولی، محموله‌های درون سلولی مانند وزیکولهای سیناپسی را به انتهای اکسون حمل می‌کنند. این عملکرد احتمالا می‌تواند رهاسازی نوروترانسمیترها را از طریق تغییرات وابسته به PCM1 در سازماندهی و پایداری میکروتوبول‌ها، توسط چندشکلی leu607phe، تبیین کند (۲۲).

بررسی‌ها نشان داده‌اند که شماری از هاپلوتیپ‌های لوکوس PCM1 با اسکیزوفرنی همراهی دارد (۲۴). یک مطالعه شاهد-موردی در انگلستان در سال ۲۰۱۰، کاهش نسبی در حجم ماده خاکستری orbitofrontal را در مقایسه با بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی همراه با non-PCM1 نشان داد (۲۴).

ژن سرین-ترئونین کیناز AKT1

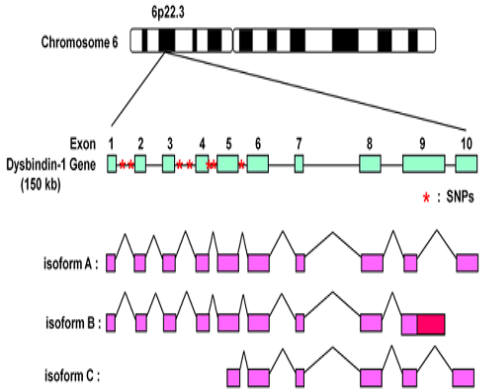
AKT1 که پروتئین کیناز B نیز گفته می‌شود، یک سرین-ترئونین کیناز دارای عملکردهای متعدد سلولی شامل متابولیسم، تنظیم چرخه سلولی، تنظیم تنش سلولی و آپوپتوز می‌باشد. هم‌چنین، سازمان‌دهی اکتین و حرکت سلولی را از طریق گیردین‌ها (Girdin) که به طور مستقیم اکتین را به لبه انتهایی سلول‌های مهاجرت کننده متصل می‌کند، تنظیم می‌کند. نشان داده شده که Girdin یک پروتئین میانکنش دهنده با DISC1 است. مدارک قابل اطمینانی برای دخالت مسیر AKT و همراهی واریانت‌های ژنتیکی AKT در اسکیزوفرنی وجود دارد (۲۵).

موش ترانس‌ژنیک دارای نقص در مسیر پیام دهی نورونی AKT1، فنوتیپ‌های رفتاری و نوروکمیکال وابسته به اسکیزوفرنی نشان می‌دهد. این علایم شامل کاهش در پیام دهی دوپامین پری فرونتال و نقص دروازه‌های موتور حسگر (sensorimotor gating) است (۲۶). نقص در فعالیت AKT1 موجود در کورتکس این موش‌ها، عملکرد نوروترانسمیتر نوراپی‌نفرین را افزایش می‌دهد. هم چنین، در مطالعات پس از مرگ، در مغز افراد مبتلا به اسکیزوفرنی کاهش فعالیت AKT1 و فسفریلاسیون گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ (GSK-3B) وابسته به AKT1 گزارش شده است. GSK-3B، پروتئینی است که متابولیسم گلوکز را میانجی گری کرده و در تنظیم شکل پذیری سیناپسی نقش دارد (۲۷).

داروهای موثر بر بیماری‌های روانی، پیام دهی AKT1 را به وسیله فعال کردن AKT1 یا فسفریلاسیون GSK-3B افزایش می‌دهند (۲۸). این عمل به وسیله فعالیت گیرنده D2 انجام می‌شود که موجب غیرفعال شدن AKT1 توسط پروتئین فسفاتاز ۲A (در یک مجموعه وابسته به arrestin) و در نتیجه افزایش فعالیت GSK-3B می‌شود. فسفریلاسیون موجب فعال شدن AKT1 می‌شود، در حالی که GSK-3B هنگام فسفریله شدن توسط AKT1 غیر فعال می‌گردد. در کورتکس جلویی مبتلایان به اسکیزوفرنی سطوح فسفریله شدن ایزوفرم‌های GSK-3 مانند GSK-3B کاهش یافته است (۲۸). GSK-3B به عنوان یک میان کنش دهنده جدید با DISC1 شناخته شده است که مسیر بال (Wnt) و بتا کاتنین (B-catenin) را برای مطالعه کنندگان DISC1 به صحنه می‌آورد (۲۹).

ژن Dysbindin

ژن دیسبایندین یا دیستروبروین بایندینگ پروتئین یک (Dystrobrevin-binding protein1) با علامت اختصاری DTNBP1 به طول ۱۴۰ کیلو باز بر روی کروموزوم 6p22.3 قرار گرفته و دارای ۱۰ اگزون است (شکل ۲) (۵).



شکل ۲. موقعیت ژن دیسبایندین بر روی کروموزوم ۶ و سه ایزوفرم mRNA آن (۵).

پروتئین دیسبایندین که به وسیله DTNBP1 رمزدهی می‌شود یک پروتئین coiled-coil است که نخستین بار در واکنش با آلفا و بتا دیستروفین (DTNA , DTNB) در ماهیچه و مغز موش کشف شد (۳۰).

DTNA و DTNB از اعضاء مجموعه پروتئین همراه با دیستروفین Dystrophin associated protein complex (DPC) هستند که اسکلت سلولی را به ماتریکس برون سلولی مرتبط کرده و به عنوان داربستی برای پروتئین‌های پیام رسان ایفای نقش می‌کنند (۳۱). DPC در فرایند انتقال پیام مانند تنظیم کردن مجموعه گیرنده‌های نیکوتینی و به کار گرفتن مولکول‌های علامت دهنده ویژه، مانند نیتریک اکسید سنتتاز نورونی درگیر است (۳۰). هم چنین، مجموعه پروتئین‌های دیستروفین همراه با گیرنده‌های گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) در هیپوکامپ، کورتکس و مخچه قرار می‌گیرد که می‌تواند در فیزیولوژی اختلالات عاطفی و روانی دخالت داشته باشد. با توجه به اختلالات در انتقال پیام، ارتباطات سیناپسی و سیستم‌های گیرندگی در بیماری‌های عاطفی و روانی و کارکرد دیسبایندین، واریانت های ژنتیکی این ژن، نامزدهای بسیار مناسبی در مستعد بودن ژنتیکی برای بیماری‌های روانی- ذهنی هستند (۳۲).

هم چنین، دیسبایندین جزء ضروری برای زیست‌زایی مجموعه اندامک‌های مرتبط با لیزوزوم Lysosme-related organelles complex 1 (BLOC-1) است و با همه ۷ عضو دیگر BLOC-1 میانکنش دارد (۳۳).

این ژن دارای ۵۵۸ چند شکلی تک نوکئوتیدی (SNP) است که تنها ۵ مورد آن در ناحیه کد کنندهٔ پروتئین قرار دارد که ۴ مورد از آن بی‌معنی است. از همه چند شکلی‌ها، ارتباط ۲۲ چند شکلی با بیماری اسکیزوفرنی در جوامع گوناگون بیشتر گزارش شده است. اغلب چند شکلی‌هایی که ارتباط بالاتری را با این بیماری نشان داده است در اینترون‌های این ژن قرار گرفته‌اند (۳۴).

از آن جا که هیچ جهشی در ژن دیسبایندین شناخته نشده که mRNA ناقص و در نتیجه پروتئین معیوبی را کد کند و نیز بیان کاهش یافته mRNA این ژن در مغز افراد اسکیزوفرن وجود دارد، این احتمال مطرح شده است که برخی از چند شکلی‌های این ژن در همراهی با بیماری اسکیزوفرنی نقش به سزایی داشته باشد (۳۴).

استراب (Straub) و همکاران در سال ۲۰۰۲ برای نخستین بار با مطالعات نقشه برداری ژنتیکی و مطالعات پیوستگی نامتعادلی بر روی ناحیه 6p در ۲۷۰ خانواده ایرلندی که دارای مبتلایان اسکیزوفرنی بودند، ژن دیسبایندین را به عنوان ژن مستعد به بیماری اسکیزوفرنی شناسایی کردند (۳۵). تا سال ۲۰۰۸، شمار زیادی مطالعه همبستگی به دنبال آنها انجام شد که بسیاری از آن ها دارای نتایج مثبت بودند (۳۶). در پی آن، ژن دیسبایندین به عنوان یکی از مشهورترین ژن‌های مستعد به اسکیزوفرنی شناخته شده است. ناگفته نماند که این ژن با دیگر فنوتیپ‌ها مانند اختلال اسکیزوافکتیو (Schizoeffective)، اختلالات دوقطبی (bipolar) و تیپ ۷ نشانگان Hermansky-pudlak همراهی دارد (۳۷).

با وجود آن که در مورد همبستگی دیسبایندین با اسکیزوفرنی و دیگر بیماری‌ها مقاله‌های بسیاری به چاپ رسیده است، اما ویژگی‌های این ژن، بیان و میانکنش پروتئین آن با دیگر مولکول‌ها در سیستم‌های سلولی هنوز در سطح نظری باقی مانده است (۳۸)، برای نمونه، در جمعیت انسانی تعداد بسیار کمی اسید امینه وجود دارند که تغییر (جهش بی‌معنی) می‌کنند. افزون بر این، گزارشی از همبستگی این تغییرات (تغییرات اسید امینه ای) با اسکیزوفرنی وجود ندارد. مطالعات، کاهش بیان دیسبایندین در کورتکس فرونتال و شکل گیری هیپوکامپ بیماران اسکیزوفرنی را نشان داده است (۳۹).

نوری دلویی و همکاران در سال ۲۰۱۱، در یک مطالعه شاهد- موردی ارتباط دو چندشکلی ژن دیسبایندین (چندشکلی‌های P1635 و P1655) با بیماری اسکیزوفرنی را بررسی کردند. نتایج به دست آمده نشان داد که چندشکلی P1635 با بیماری اسکیزوفرنی در این جمعیت ارتباطی ندارد، اما چندشکلی P1655 تفاوت معنی داری (P=۰/۰۰۴) در فراوانی آللی و تفاوت معنی‌داری (P=۰/۰۰۹) در فراوانی ژنوتیپی بین دو گروه بیمار و شاهد را نشان داد. هم چنین، ژنوتیپ CC در این ناحیه ارتباط قابل توجهی را با خطر افزایش یافته در ابتلا به بیماری نشان می‌دهد به ویژه این که افراد دارای ژنوتیپ CC در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ‌های GG و GC به میزان ۲/۵ برابر بیشتر در خطر ابتلا به بیماری اسکیزوفرنی هستند (نسبت شانس: ۲/۴۴) (۴۰).

به طور کلی ارتباط دو چند شکلی P1635 و P1655 با بسیاری از اختلالات روانی مانند بیماری اسکیزوفرنی، انواع اسکیزوتایپی، دوقطبی مانیک-دپرسیو (Bipolar manic-depressive)، اختلالات افسردگی و برخی دیگر از بیماری‌های روانی در بسیاری از کشورهای آسیایی و اروپایی مانند ژاپن، کره، ایتالیا، ایرلند، آلمان و دیگر کشورها مطالعه شده و نتایج متفاوتی از جمعیت‌های متفاوت به دست آمده است (۴۱).

سازوکارهای اپی‌ژنتیک در اسکیزوفرنی

به تغییرات قابل توارث در بیان ژن که از تفاوت‌های کلید رمز ژنتیکی ناشی نمی‌شوند اپی ژنتیک اطلاق می شود، چنین حالت‌هایی از بیان ژن می‌تواند توسط تقسیم‌های سلولی به شکل پایدار انتقال یابد. این رویکرد، در تقسیم‌های میتوزی حتمی است، اگر چه در میوز نیز می‌تواند رخ دهد (۴۲،۴۳).

امروزه، کمابیش تغییرات هیستونی و متیله شدن DNA، در اسکیزوفرنی شناخته شده است و چگونگی و توزیع این تغییرات توجه دانشمندان را به خود جلب کرده است. به طور قابل توجهی، نشانگرهای هیستونی در بافت‌های انسان تا مدت‌ها پس از مرگ او تا حدودی سالم باقی می‌مانند (۴۴). اکبریان و همکاران در سال ۲۰۱۰ نیز ارتباط تغییرات هیستونی با بیماری اسکیزوفرنی را نشان دادند (۴۵). آنها به ویژه نشان دادند که در بخش‌های کوچکی از کورتکس پره فرونتال (قشر جلو پیشانی)، متیله شدن H_3 وابسته به کروماتین غیر متراکم (در آرژنین ۱۷) در بیماران اسکیزوفرنی نسبت به افراد کنترل بیشتر روی می‌دهد (۲۸). هم چنین آنها و دیگران مدارک بیشتری برای تغییرات هیستون‌ها در اسکیزوفرنی ارائه دادند. برای نمونه، نشان دادند که تری متیله شدن (Trimethylation) لیزین متصل به H_3 و نیز بیان افزایش یافته آنزیم HDAC1 (Histon Deacetylase) در کورتکس پره فرونتال این بیماران وجود دارد (۴۶).

گوناگونی تعداد نسخه یک ژن (Copy Number Variants, CNVs)

بر اساس مطالعاتی که با روش‌های ریز آرایه انجام می‌شود نشان داده شده است که حدود ۱۰ درصد از ژنوم انسان دستخوش ریزدوتایی‌ها (Microduplications) و ریزحذف‌های (Microdeletions) کروموزومی می‌شود (۴۲،۴۳،۴۷).

بر اساس مطالعات متعدد، فرضیه‌هایی ارائه شده است مبنی بر این که شاید در به وجود آمدن بیماری اسکیزوفرنی تفاوت در تعداد نسخه از یک ژن نقش داشته باشد (۴۷). افزایش در میزان ریزحذف‌ها در ناحیه ای بر روی کروموزوم ۲۲ گزارش شده است (۴۸). ناحیه‌ای که بیش از یک دهه است که در ژنتیک اسکیزوفرنی مورد توجه قرار گرفته است. مشاهدات نشان داده است که حدود ۲۵ در صد از افراد متولد شده با نشانگان ریزحذف ۲۲q در اوایل جوانی، بیماری اسکیزوفرنی را نشان می‌دهند. یکی از مهم‌ترین ژن‌های نامزد برای این بیماری که این مشاهده را تقویت می کند، ژن COMT است (۴۹).

نتیجه گیری

مطالعات زیستی- ژنتیکی بسیاری بر نقش DISC1 در مسیرهای پیام دهی، رشد و توسعه نورونی و نیز در بیماریهای روانی تاکید دارد. از جمله مهم‌ترین این بررسی‌ها، مطالعات مقایسه کننده پروتئین‌های میانکنش دهنده با DISC1 است که دیدگاه کلی درباره نقش مسیر DISC1 را گسترش داده است.

این بررسی‌ها بر روی هم توضیح می‌دهد که چگونه DISC1، از میان بسیاری میان کنش‌های پروتئین- پروتئین که آنها نیز از ژن‌های مستعد خطر هستند، دو مسئله و مفهوم اساسی در اسکیزوفرنی یعنی توسعه و گسترش نورونی و نیز انتقال نورونی را تنظیم می‌کند.

مطالعات و بررسی‌های تکمیلی در انسان و موش درباره DISC1، و اغلب پروتئین‌های میان کنش دهنده با آن می‌توانند یافته‌های این مطالعه را از بیماری شناسی مولکولی اسکیزوفرنی را گسترش دهند. هم چنین، برای تشخیص درست بیماران، طراحی روش‌های درمانی و دارویی جدید و کارآمد همراه با توانایی پیش بینی کردن راه‌های بیماری و پاسخ‌های دارویی به مورد تاکید است.

REFERENCES

1. Zhou Yi, Wang J,. Xiaojun L. Evaluation of Six SNPs of microRNA machinery genes and risk of schizophrenia. J Mol Neurosci 2013;49:594–99.
2. Vyas NS, Kumra S, Puri BK. What insights can we gain from studing early on schizophrenia? The neurodevelopmental pathway and beyond. Expert Rev Neurother 2010;10:1243–47.
3. Gogos JA, Gerber DJ. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. Trends Pharmacol Sci 2006;27:226-33.
4. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. Br J Psychiatry 2011;198:173–75.

5. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications 5. increase risk of schizophrenia. Nature 2008;455:237-41.

6. St Clair D, Blackwood D, Muir W. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. Lancent 1990;336:13-16.

7. Hennah W, Porteous DJ. The DISC1 pathway modulates expression of neurodevelopmental, synaptogenic and sensory perception genes. pLoS One 2009;4:e906.

8. Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC. The DISC1 locus in psychiatric illness. Mol Psychiatry 2008;13:36-64.

9. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L. Variation in DISC1 affects hipocampal structure and function and increase risk for schizophrenia. Proc Nalt Acad Sci U S A 2005;102:8627-32.

10. Prata DP, Mechelli A, Fu CH. Effect of disruptedin-schizophrenia-1 on pre-frontal cortical function. Mol Psychiatry 2008;13:915–17.

11. Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M. The Disrupted-in Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in schizophrenia. Psychiatry Res 2009;172:128–35.

12. Szeszko PR, Hodgkinson CA, Robinson DG. DISC1 is associated with prefrontal cortical gray matter and positive symptoms in schizophrenia. Biol Psychology 2008;79:103–10.

13. Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. Nat Rev Neurosci 2008;9:427–52.

14. Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. Trends Genet 2009;25:528–35.

15. Seshadri S, Kamiya A, Yokota Y. Disrupted-inSchizophrenia-1 expression is regulated by beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1-neuregulin cascade. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:5622–27.

16. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1GSK3beta signaling in schizophrenia. Nat Genet 2004;36:115–16.

17. Kastel p, Tan W, Abazyan B, et al. Expression of mutant human DISC1 in mice supports abnormalities in differentiation of oligodendrocytes. Schizophr Res 2011;130:238-49.

18. O'Dushlaine C, Kenny E, Heron E. International Schizophrenia Consortium. Molecular pathways involved in neuronal cell adhesion and membrane scaffolding contribute to schizophrenia and bipolar disorder susceptibility. Mol Psychiatry 2011;16:286–92.

19. Law AJ, Lipska BK, Weickert CS. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103:6747–52.

20. Roy K, Murtie JC, El-Khodor BF. Loss of erb4 signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104:8131–36.

21. Tabares-Seisdedos R, Rubenstein JL. Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer. Mol Psychiatry 2009;14:563–89.

22. Kamiya A, Tan PL, Kubo K, et al. Recruitment of PCM1 to the centrosome by the cooperative action of DISC1 and BBS4: a candidate for psychiatric illnesses. Arch Gen Psychiatry 2008;65:996–1006.

23. Eastwood SL, Hodgkinson CA, Harrison PJ. DISC-1 Leu607Phe alleles differentially affect centrosomal PCM1 localization and neurotransmitter release. Mol Psychiatry 2009;14:556–57.

24. Datta SR, McQuillin A, Rizig M. A threonine to isoleucine missense mutation in the pericentriolar material 1 gene is strongly associated with schizophrenia. Mol Psychiatry 2010;15:615–28.

25. Enomoto A, Asai N, Namba T. Roles of disrupted-inschizophrenia 1-interacting protein girdin in postnatal development of the dentate gyrus. Neuron 2009;63:774–87.

26. Siuta MA, Robertson SD, Kocalis H. Dysregulation ofte norephinephrine transporter sustains cortical hypodopaminergia and schizophrenia-like behaviours in neuronal rictor nulle mice. PLoS Biol 2010;8:e1000393.

27. Arguello PA, Gogos JA. A signaling pathway AKTing up in schizophrenia. J Clin Invest 2008;118:2018–21.

28. Freyberg Z, Ferrando SJ, Javitch JA. Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. Am J Psychiatry 2010;167:388–96.

29. Mao Y, Ge X, Frank CL. Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3b/b-catenin signaling. Cell 2009;136:1017–31.

30. Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, Hawkes R, Blake DJ. Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. J Biol Chem 2001;276:24232-41.

31. Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 2007;31:465-84.

32. Gornick MC, Addington AM, Sporn A, Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, et al. Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). J Autism Dev Disord 2005;35:831-38.

33. Nazarian R, Starcevic M, Spencer MJ, Dell'Angelica EC. Reinvestigation of the dysbindin subunit of BLOC-1 (biogenesis of lysosome-related organelles complex-1) as a dystrobrevin-binding protein. Biochem J 2006;395:587-98.

34. Jiang C, Zhao Z. Mutational spectrum in the recent human genome inferred by single nucleotide polymorphisms. Genomics 2006;88:527-34.

35. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. Am J Hum Genet 2002;71:337-48.

36. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nat Genet 2008;40:827-34.

37. Breen G, Prata D, Osborne S, Munro J, Sinclair M, Li T, et al. Association of the dysbindin gene with bipolar affective disorder. Am J Psychiatry 2006;163:1636-38.

38. O'Donovan MC, Williams NM, Owen MJ. Recent advances in the genetics of schizophrenia. Hum Mol Genet 2003;12:125-33.

39. Weickert CS, Rothmond DA, Hyde TM, Kleinman JE, Straub RE. Reduced DTNBP1 (dysbindin-1) mRNA in the hippocampal formation of schizophrenia patients. Schizophr Res 2008;98:105-10.

40. Alizadeh F, Tabatabaiefar MA, Noori-Daloii MR. Association of P1635 and P1655 polymorphisms in dysbindin (DTNBP1) gene with schizophrenia. Acta Neuropsyciatrica 2012: 24: 155–59.

41. Owen MJ. Intellectual disability and major psychiatric disorders: a continuum of neurodevelopmental causality. Br J Psychiatry 2012;200:268–69.

42. Noori-Daloii MR, Ed. Medical molecular genetics in the third millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publishing; 2012. [In Persian]

43. Noori-Daloii MR, Ed. Emery's Elements of Medical genetics. Tehran: Jame-e-Negar and Salemi publishing; 2013. [In Persian]

44. Akbarian S. The molecular pathology of schizophrenia–focus on histone and DNA modifications. Brain Res Bull 2010;83:103–107.

45. Akbarian S, Ruehl MG, Bliven E, Luiz LA, Peranelli AC, Baker SP, et al. Chromatin alterations associated with down-regulated metabolic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2005;62:829-40.

46. Huang H-S, Matevossian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. J Neurosci 2007;27:11254-62.

47. Athanasiu L, Mattingsdal M, Kähler AK. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort. J Psychiatr Res 2010:44;748-53.

48. Malhotr D, McCarthy S, Michaelson J. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. Neuron 2011;72:951–63.

49. Kok WL, Puay SW, Yik YT. Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: What have we learnt? Neurosci Behavl Rev 2012;36:556-71.