

تشکیل بانک ژنتیک برای بررسی‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در اختلال‌های روانپزشکی

دکتر محمد قدیری¹، دکتر شبنم نوحه‌سرا²، دکتر حمید مصطفوی عبدالملکی²، دکتر حمیدرضا احمدخانیها³، مژگان تابان⁴

The Establishment of Iranian DNA Bank for Genetic and Epigenetic Studies in Psychiatric Disorders

Mohammad Ghadiri *, Shabnam Nohesara^a, Hamid Mostafavi Abdolmaleky^a,
Hamidreza Ahmadkhaniha^b, Mozhgan Taban^c

Abstract

Objectives: In most advanced countries, there are tissue, deoxyribonucleic acid (DNA) and ribonucleic acid (RNA) banks which have been made to provide samples for researchers in order to speed up genetic studies in different medical disorders. This may save time and materials in comparison to self-governing projects that usually spend months to collect samples independently. In these banks patients are cautiously diagnosed based on international diagnostic criteria. Thus, the results are more reliable than scattered studies and meta-analysis can be done with the data generated in different laboratories using the same samples. **Method:** For the establishment of a DNA bank for psychiatric disorders in Iran, after clarifying the aims and signing the consent forms, 300 saliva samples were collected using Oragene DNA Kit from the patients diagnosed based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I). Related data to demographics, family history, date of disorder onset, duration of disorder, drugs in use and other variables were compiled and opportunity for future contacts was set to gather more information including the course of disorders. **Results:** A saliva bank for DNA extraction of 300 psychiatric patients suffering from schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder, 30 ones relatives as well as 75 matched healthy control subjects for genetic and epigenetic studies was established. **Conclusion:** The opportunity for donation of DNA samples collected from Iranian psychiatric patients has been provided to be used in hundreds of national and international genetic studies.

Key words: genetic bank; epigenetic; psychiatric disorders

[Received: 9 May 2010; Accepted: 6 December 2010]

چکیده

هدف: در بیشتر کشورهای پیشرفته جهان بانک‌های بافتی، اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک و اسید ریبونوکلئیک برای بررسی‌های ژنتیکی در انواع اختلال‌های پزشکی ساخته شده تا با تصویب پروژه‌های پژوهشی نمونه‌ها به پژوهشگران واگذار گردد و از هدر رفتن وقت و هزینه برای آماده‌سازی هر پروژه جلوگیری شود. در این بانک‌ها بیماران بر پایه معیارهای تشخیصی بین‌المللی به دقت ارزیابی می‌شوند. از این رو جمع‌بندی یافته‌ها از توافق پذیری بالاتری نسبت به پژوهش‌های پراکنده برخوردار بوده و امکان انجام بررسی‌های فراتحلیل بر روی یافته‌های به‌دست آمده در آزمایش‌های گوناگون فراهم می‌شود. **روش:** برای ساخت چنین بانکی برای اختلال‌های روانپزشکی در جامعه ایرانی، پس از روشن‌سازی هدف‌ها و گرفتن رضایت‌نامه از بیماران و انجام مصاحبه بالینی ساختاریافته برای اختلال‌های محور یک (SCID-I)، 300 نمونه بزاقی به‌کمک کیت اوراژن اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک گردآوری شده و داده‌های جمعیت‌شناختی، سابقه خانوادگی، زمان شروع و طول بیماری، داروهای مصرفی و مانند آنها در پرونده بیماران ثبت گردید و امکان ارتباط با آنها برای تکمیل اطلاعات و بررسی سیر بیماری فراهم شد. **یافته‌ها:** بانک نمونه بزاقی برای استخراج اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک از 300 بیمار روانپزشکی شامل اختلال دو قطبی، اسکیزوفرنیا، اختلال افسردگی اساسی، اختلال وسواسی-اجباری و اختلال بیش‌فعالی با کمبود توجه از میان بیماران بیمارستان‌های روانپزشکی، هم‌چنین سی‌تن از بستگان درجه اول بیماران دچار اختلال دو قطبی و اسکیزوفرنیا و 100 نفر به‌عنوان گروه گواه که با دو گروه پیشین هم‌تا سازی شده بودند گردآوری شد. **نتیجه‌گیری:** امکان اهداء نمونه‌های اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک برای بررسی‌های ملی یا بین‌المللی فراهم شده است.

کلیدواژه: بانک ژنتیک؛ اپی‌ژنتیک؛ اختلالات روانپزشکی

[دریافت مقاله: 1389/2/19؛ پذیرش مقاله: 1389/9/15]

¹ روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بهداشت روان، تهران، کیلومتر 7 جاده مخصوص کرج، ابتدای کمربندی آزادگان، بیمارستان روانپزشکی ایران. دورنگار: 021-44503401 (نویسنده مسئول) E-mail: ghadiri_mohamad@yahoo.com² روانپزشک، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بهداشت روان، انستیتو روانپزشکی تهران؛³ روانپزشک، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات بهداشت روان، انستیتو روانپزشکی تهران؛⁴ کارشناس روانشناسی بالینی، مرکز تحقیقات بهداشت روان، انستیتو روانپزشکی تهران.

* Corresponding author: Psychiatrist, Assistant Prof. of Tehran University of Medical Sciences, Mental Health Research Center, Tehran, Km 7 special road, Karaj, Azadegan Highway, Iran Hospital of Psychiatry, Tehran, Iran, IR. Fax: +9821-44503401. E-mail: ghadiri_mohammad@yahoo.com, ^a Psychiatrist, Assistant Prof. of Tehran University of Medical Sciences, Mental Health Research Center, Tehran Psychiatric Institute, ^b Psychiatrist, Associate Prof. of Tehran University of Medical Sciences, Mental Health Research Center, Tehran Psychiatric Institute, ^c BA. in Clinical Psychology, Mental Health Research center, Tehran Psychiatric Institute.

مقدمه

پژوهش‌های پراکنده ژنتیکی وجود چنین بانکی گزارش نشده است. هم چنین جست‌وجوی یادشده گویای آن است که درحالی که حجم بالایی از نوشتارهای امروزی را پژوهش‌های ژنتیکی تشکیل می‌دهند، منطقه خاورمیانه که پیش‌تاز تمدن بشری بوده است به‌عنوان نقطه کور این بررسی‌ها به شمار می‌رود. ایران به‌عنوان کشوری که دربرگیرنده همه اقوام این منطقه جغرافیایی است، می‌تواند به‌عنوان کشوری استثنایی، نماینده ژنتیکی این منطقه نیز به‌شمار رود. از این‌رو با پایه‌گذاری یک بانک ژنتیکی دست‌کم برای پژوهش‌های ژنتیکی در روان‌پزشکی، ایران می‌تواند نه تنها پیش‌تاز چنین تحول پژوهشی دوران‌پیشانه در کشور باشد، بلکه یافته‌های عملی قابل‌استناد و قابل‌تعمیم برای کل خاورمیانه ارائه دهد. به‌بیان دیگر، ظرفیت علمی و مالی یا بافت جمعیتی کشورهای همسایه نیز به‌گونه‌ای است که پیش‌بینی نمی‌شود بتواند بار چنین مسئولیتی را به‌دوش کنند.

گذشته از حمایت پژوهش‌های ژنتیکی کشوری و منطقه‌ای، اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک جداشده از این نمونه‌های خونی را می‌توان در برابر دریافت وجه در اختیار سایر پژوهشگران منطقه نیز قرار داد که درآمد ارزی چشم‌گیری برای انجام بررسی‌های پیشرفته کشور فراهم خواهد ساخت. هم‌اکنون هزینه جهانی برای هر نمونه که برخی بانک‌ها مانند انستیتو ملی بهداشت (NIH⁵) برای خدمات مشابه دریافت می‌کنند، نزدیک به یک‌صد دلار است (انستیتو کوریل⁶، 2009)، در حالی که اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک برگرفته‌شده از پنج میلی‌لیتر خون یا بزاق هر نمونه برای ده‌ها و گاهی صدها بررسی ژنتیکی کفایت می‌کند (گالو⁷، 2003). از آنجا که هزینه استخراج اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک بسیار اندک است، درآمد به‌دست آمده از نمونه‌های فرستاده‌شده را می‌توان برای پژوهش‌های دیگر هدیه نمود. چنان‌چه نمونه‌ها بدون دریافت وجه ارسال شود، زمینه جذب حمایت‌های مالی از مؤسسات پژوهشی بین‌المللی فراهم خواهد شد. از این‌رو با توجه به موارد یادشده، پایه‌گذاری چنین بانک ژنتیکی نه تنها در ایران ضروری است بلکه شایسته است هم‌چون سایر کشورها تشکیل چنین بانکی برای سایر بیماری‌های پزشکی نیز در نظر گرفته شود.

امروزه در بیشتر کشورهای پیشرفته جهان با پایه‌گذاری بانک‌های بافتی یا ژنتیک (بیمارستان مک‌لین¹، 2003) توانسته‌اند به پژوهش‌های پزشکی سرعت و جامعیت بخشند. سیاست کلی در تشکیل این بانک‌های بافتی و ژنتیکی این است که نخست بیماران به‌دقت از دیدگاه تشخیصی ارزیابی شوند و همه داده‌های با اهمیت مانند سن، جنس، سابقه خانوادگی، زمان شروع و طول بیماری و داروهای مصرفی در پرونده آنها نوشته شود. افزون‌بر آن، نشانی و راه‌های ارتباط با آنها برای تکمیل اطلاعات و بررسی سیر بیماری پرسیده می‌شود و سپس نمونه خونی یا بزاقی دارای اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک² آنها و گاهی قطعه پوستی که پس از ختنه به‌جا می‌ماند، برای بررسی‌های آینده گردآوری و نگهداری می‌شود. در چنین رویکردی نمونه‌های خونی - بزاقی هر بیمار را می‌توان برای صدها پژوهش سرولوژیک یا ژنتیکی به‌کاربرد و از یافته‌های به‌دست آمده در آزمایشگاه‌ها و گروه‌های پژوهشی گوناگون نیز بهره‌گرفت (آینتا³ و همکاران، 2008؛ سارتوریوس⁴، 2008). هم‌چنین با تصویب هر پروژه تحقیقی، نمونه‌ها برای اهداء به پژوهشگران آماده بوده که از هزینه‌ها برای آماده‌سازی هر پروژه مستقل خواهد کاست. از آنجا که امروزه بررسی‌های ژنتیکی از اولویت‌های پژوهشی به‌شمار می‌روند و مراکز چندملیتی برای بررسی‌های ژنتیکی پایه‌گذاری شده یا درحال شکل‌گیری می‌باشند، تشکیل چنین بانکی می‌تواند به بررسی‌های مشترک بین‌المللی نیز بیانجامد. افزون‌بر آن از آنجا که تشخیص بیماری برپایه معیارهای تشخیصی بین‌المللی و با دقت بیشتری انجام می‌شود، توافق‌پذیری در جمع‌بندی نتایج، بسیار بالاتر از پژوهش‌های پراکنده خواهد بود. به‌ویژه در دهه اخیر ایجاد بانک‌های خون، اعضای و ژنتیک سیاست پذیرفته‌شده‌ای به‌شمار می‌رود و از سوی نهادهای درمانی - پژوهشی جهانی و دانشگاه‌های معتبر هم‌چون هاروارد، دوک و آکسفورد با هدف سرعت‌بخشیدن به بررسی‌های ژنتیکی و غیرژنتیکی مورد پشتیبانی قرار گرفته است (بیمارستان مک‌لین، 2003). جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی با کاربرد کلیدواژه‌هایی چون بانک ژنتیک، بانک بافتی و بانک اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک، نشان می‌دهد با آن که امروزه بسیاری از کشورهای پیشرفته دارای چنین بانک‌هایی می‌باشند، متأسفانه در هیچ‌یک از کشورهای خاورمیانه، با وجود

1- McLean Hospital 2- deoxyribonucleic acid
3- Anitha 4- Sartorius
5- National Institute of Health
6- Coriell Institute 7- Galloux

در برخی کشورهای پیشرفته مانند آمریکا (NIH، 2008)، کشورهای اروپایی (یانسن¹، 2009) و استرالیا (بانک بافت انستیتو پژوهشی وسلی²، 2007) بانک‌های گوناگون بافتی و ژنتیکی برای بررسی‌های پزشکی و ژنتیکی ساخته شده است. برای ساخت چنین بانک‌هایی، نخست بیماران به دقت انتخاب شده و ارزیابی‌های تشخیصی برپایه طبقه‌بندی‌های بین‌المللی که با توافق‌پذیری بالایی همراه است انجام می‌شود. چنین نمونه‌هایی به‌طور اهدائی یا در برابر دریافت کارمزد به مراکز پژوهشی گوناگون در کشور و سایر کشورها فرستاده شده و یافته‌های پژوهشی که از نمونه‌های یادشده به‌دست می‌آیند در اختیار بانک اهداکننده نیز گذاشته می‌شود تا امکان انجام بررسی‌های فراتحلیلی را برای مرکز اهداکننده فراهم کند. با کدگذاری و ارسال نمونه‌ها به‌صورت بی‌نام³ که هویت آنها پس از انجام آزمایش و فرستادن نتایج قابل‌اعلام است، می‌توان از دست‌کاری⁴ احتمالی اطلاعات و یا سوگیری⁵ پیش‌گیری کرد. از این‌رو یافته‌های چنین پژوهش‌هایی از نظر علمی دارای اعتبار بالاتری هستند و حتی می‌توانند در طراحی درمان‌های پزشکی نیز به کار برده شوند.

یکی از مشکلات بزرگ بررسی‌های ژنتیکی پراکنده، ناهمگونی نمونه‌ها در گروه‌های نژادی گوناگون است. از این‌رو از آن‌جا که ساختار ژنتیکی این جمعیت‌های پراکنده متفاوت است، تعمیم‌پذیری یافته‌ها کمتر می‌شود. یکی از رویکردهای اصلاحی برای حل چنین مشکلاتی گردآوری نمونه‌های همگون در یک گروه نژادی، به ویژه فراهم کردن چندین نمونه از خانواده‌های بزرگ است. نظر به بزرگی اندازه خانواده در ایران، چنین نمونه‌گیری‌های علمی و معتبر انجام‌شدنی بوده و ساخت چنین بانکی نه تنها می‌تواند در بالابردن کیفیت پژوهش‌های ژنتیکی مؤثر باشد، بلکه به ارزیابی امکان تعمیم‌پذیری بررسی‌های انجام‌شده در سایر کشورها نیز کمک کند. برای نمونه بررسی‌های فراتحلیلی نشان داده‌اند که ال C پلی‌مورفیسم T102C ژن کندکننده یکی از گیرنده‌های سروتونین (HTR2A)⁶ در بروز اسکیزوفرنیا در جمعیت اروپایی تبار نقش دارد؛ ولی چنین رابطه‌ای برای آسیایی‌تبارهای خاور دور گزارش نشده است (عبدالملکی⁷، فاراؤون⁸، گلت⁹ و تسونگ¹⁰، 2004). از این‌رو انجام پژوهش‌های ژنتیکی می‌تواند نشان دهند که قوم ایرانی به کدام یک از اقوام یادشده نزدیکتر است. برای انجام چنین بررسی‌هایی نمونه‌های پراکنده نمی‌توانند نتایج قابل‌استنادی ارائه دهند و وجود یک بانک ژنتیکی که دربرگیرنده کل جمعیت ایران به‌طور عام و نیز قومیت‌های درون کشور باشد امکان انجام بررسی‌های رهگشا را فراهم می‌سازد. در این‌جا

چند نمونه از بانک‌های موجود بین‌المللی برای آشنایی بیشتر با روند کار آنان معرفی می‌شوند.

1- مؤسسه پژوهش‌های پزشکی استانی (SMRI)¹¹، 2008) یکی از معتبرترین مراکز پژوهشی زیست‌شناختی روانپزشکی در جهان است. در این مؤسسه دو مجموعه مغزی پس از مرگ برای انجام بررسی‌های هم‌تاشده در زمینه سبب‌شناسی و درمان اختلال‌های دوقطبی و اسکیزوفرنیا، گردآوری شده است.

2- آزمایشگاه پژوهشی و مجموعه کنسرسيوم آسیب‌شناسی عصبی مغز¹² (SMRI، 2008)، مجموعه‌ای با 60 نمونه شامل 15 نمونه برای هر یک از اختلال‌های اسکیزوفرنیا، دوقطبی و افسردگی اساسی و گروه گواه می‌باشد که در اختیار صدها پژوهشگر قرار گرفته و تا کنون ده‌ها مقاله پژوهشی درباره این پژوهش‌ها به چاپ رسیده است.

3- بانک ژنتیکی بین‌المللی مغز (بیمارستان مک‌کلین، 2003): این بانک در بیمارستان مک‌کلین در هاروارد پایه‌گذاری شده است و نمونه‌های مغزی پس از مرگ بسیاری از بیماران و گروه گواه را در اختیار دارد. به کمک این نمونه‌ها بررسی‌های روانپزشکی و پی‌شناختی گسترده‌ای انجام شده است.

4- مرکز منابع ژنتیک انسانی¹³ (انستیتو ملی اختلال‌های عصب‌شناختی و سکنه مغزی¹⁴، 2011) نیز از دیگر مراکز معتبر دنیا است که با دسترسی به نمونه‌های مغزی گوناگون، انجام پژوهش‌های بنیادی و بالینی زیادی را در زمینه دستگاه عصبی و دانش پی‌شناسی، هم‌چنین تشخیص، درمان و پیش‌گیری از بیماری‌های عصب‌شناختی، امکان‌پذیر ساخته است.

روش

در این طرح نمونه‌های بزاقی از بیماران روانپزشکی ایرانی برای تشکیل بانک اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک، از میان بیماران سرپایی مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی-درمانی روانپزشکی ایران و بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران و نیز بیماران بستری در بخش‌های مختلف مراکز یادشده که

1- Jansen

2- Wesley Research Institute Tissue Bank

3- blind 4- manipulation

5- bias

6- hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A

7- Abdolmaleky 8- Faraone

9- Glatt 10- Tsuang

11- Stanley Medical Research Institute

12- Brain Research Laboratory & Brain Collection: Neuropathology Consortium

13- Human Genetics Resource Center

14- National Institute of Neurological Disorders and Stroke

بیماری در کنترل نسبی بوده است. پس از توضیح در باره نکات نگاشته شده در فرم رضایت نامه برای بیماران بی سواد در صورت داشتن سواد پس از مطالعه فرم رضایت نامه توسط بیمار، رضایت نامه گرفته می شد. رضایت کتبی در باره بیماران پسکوئیک، از بستگان یا نماینده قانونی آنان گرفته می شد. افزون بر بیماران، با گروهی نیز به عنوان گروه گواه مصاحبه شد که معیارهای ورود¹¹ آنها، یکسان بودن گروه سنی، جنس و سایر متغیرهای جمعیت شناختی با گروه بیماران و نداشتن بیماری روانپزشکی پیشین و کنونی بر پایه مصاحبه تشخیصی و چک لیست SCID-I در آنها و بستگان درجه اول آنان بود.

پس از انجام مصاحبه با بیماران و گروه گواه، نمونه بزاق به میزان دومیلی لیتر پس از شست و شوی دهان بر پایه راهنمای سازنده کیت اوراژن¹² (شرکت بین المللی کیودو¹³، 2012)، از بیمار گرفته شده و با دو میلی لیتر مایع مخصوص که در کیت موجود است، مخلوط گردید. این ترکیب در دمای معمولی اتاق تا پنج سال قابل نگهداری است. به کمک این روش اسید دئوکسی ریبونوکلئیک کافی و با کیفیت بالا برای بررسی های ژنتیک فراهم می شود که نسبت به روش های مشابه بیشتر پذیرفته شده (راجرز¹⁴ و همکاران، 2007) و از نظر آسانی گردآوری و کم هزینه بودن نیز نسبت به گردآوری نمونه های خونی برتری دارد. استخراج اسید دئوکسی ریبونوکلئیک از نمونه های بزاقی بسیار ساده و در هر آزمایشگاهی انجام شدنی است. بر پایه راهنمای شرکت سازنده کیت اوراژن، برای هر بار استخراج اسید دئوکسی ریبونوکلئیک نیم میلی لیتر از نمونه یاد شده به مدت یک تا دو ساعت در دمای 50 درجه سانتی گراد قرار گرفته و 20 میکرو لیتر مایع مخصوص تخلیص اسید دئوکسی ریبونوکلئیک که در کیت موجود است، به آن افزوده و خوب مخلوط می شود و به مدت ده دقیقه در یخ نگهداری و سپس به مدت پنج دقیقه در 12000 دور در دقیقه سانتریفوژ می شود. مایع زلال بالای پسمانده های سلولی به لوله ای 1/5 میلی لیتری منتقل شده و به مقدار مساوی الکل 100% به آن افزوده شده و مورد سانتریفوژ دوباره به مدت 10 دقیقه قرار

دست کم یک هفته از مدت بستری آنها گذشته و تشخیص بیماری توسط روانپزشک معالج تأیید شده بود، به روش نمونه گیری در دسترس گردآوری شدند. نمونه گیری تا زمانی ادامه یافت که شمار نمونه های لازم به دست آید (بیش از 300 نمونه). نمونه ها از بیماران دچار اسکیزوفرنیا، اختلال دوقطبی، اختلال افسردگی اساسی، اختلال وسواسی- اجباری و اختلال بیش فعالی همراه با کمبود توجه انتخاب شدند. علت انتخاب این بیمارستان ها به عنوان مراکز نمونه گیری، گردآوری نمونه های کافی از همه گروه ها و برخاسته از مناطق شهری و حاشیه شهر بود.

ضمن انتخاب بیماران، درباره چگونگی و ضرورت اجرای طرح، فواید آن و محرمانه بودن اطلاعات برای بیماران توضیح کافی داده شد و در صورت موافقت برای اهدای نمونه از آنها رضایت نامه گرفته می شد. در صورت تمایل آنها به شرکت در طرح، روانپزشک دوم با بیمار مصاحبه می نمود. مصاحبه به صورت نیمه ساختاریافته¹ برای اختلال های محور یک، بر پایه معیارهای چهارمین تجدیدنظر راهنمای تشخیصی و آماری اختلال های روانی (DSM-IV-TR)² و بهره گیری از پرسش نامه SCID-I³ (فرست⁴، اسپیتزر⁵، گیبون⁶ و ویلیامز⁷، 2006) که در ایران پایایی و روایی آن تأیید گردیده (شریفی و همکاران، 2007)، انجام شد. در مصاحبه برخی ویژگی های جمعیت شناختی از جمله نام و نام خانوادگی، سن، جنس، قومیت و نژاد، محل سکونت، وضعیت تأهل، شمار فرزندان، میزان تحصیلات، سابقه شغلی، نوع مراجعه (بستری یا سرپایی)، منابع به کار برده شده برای تکمیل چک لیست (مصاحبه با بیمار بستری یا سرپایی، مصاحبه با بستگان)، مدت زمان تکمیل چک لیست، سابقه خانوادگی، وجود سابقه بیماری روانپزشکی و بیماری ژنتیکی یا ارثی در بستگان درجه اول و دوم خانواده، گردآوری شد.

در چک لیست تشخیص، اختلال حاضر⁸ و همه عمر⁹ به صورت فشرده بر پایه معیارهای DSM-IV-TR مشخص و کد گذاری شد. همه علائم هدف¹⁰ اختلال های یاد شده و همبندی ها در بیمار بررسی گردید. افزون بر تشخیص، هر یک از علائم هدف نیز در چک لیست علامت گذاری می شد. پس از مصاحبه با بیمار و تکمیل چک لیست برای بستگان در دسترس وی، در صورت رضایت و امضاء آگاهانه رضایت نامه همه مراحل یاد شده انجام می گردید تا نمونه هایی برای بررسی خانوادگی هم فراهم گردد. گرفتن رضایت نامه در شرایطی انجام شد که در مرحله حاد بیماری نبوده و علائم

1- semi-structured interview

2- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th. ed.), Text Revision

3- Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders

4- First

5- Spitzer

6- Gibbon

7- Williams

8- current

9- life-time

10- target symptoms

11- inclusion criteria

12- Oragene kit

13- Kyodo International Inc.

14- Rogers

پیشنهادهای اصلاحی به پژوهشگران نیز داده می‌شود یا شواهد علمی - اجرایی بیشتری درخواست می‌شود تا زمینه اهدای نمونه‌ها فراهم گردد.

برای حفظ اطلاعات محرمانه بیماران و افراد گروه گواه، نمونه‌ها کد گذاری می‌شوند تا هویت آنها ناشناس باقی بماند. پس از انجام مراحل آزمایشگاهی، اطلاعات تشخیصی، دارویی و سایر اطلاعات موجود (منهای اطلاعاتی که می‌تواند به شناسایی هویت بیماران یا افراد گروه گواه بیانجامد) برای تحلیل داده‌ها در اختیار پژوهشگران گذاشته می‌شود.

سیاست کلی بانک ژنتیکی برای سه سال آینده این است که یک نسخه اطلاعات خام نیز در اختیار بانک قرار گیرد تا با اطلاعاتی که توسط سایر پژوهشگران تولید می‌گردد، ادغام شده و تعامل ژنها مورد تحلیل‌های دوسالانه قرار گیرد. روشن است که این اطلاعات خام کاملاً محرمانه نگهداری شده و هیئت علمی - اجرایی بانک نیز حق انتشار آن را نخواهند داشت. چنانچه تحلیل‌های دوره‌ای در زمینه تعامل ژنها نتایج قابل انتشاری به‌بار آورد، با پژوهشگران مربوطه گفتگو شده تا مقاله‌ای مشترک تهیه و انتشار یابد. تا کنون نمونه‌های یادشده، برای شش پروژه مصوب اهدا شده است. با توجه به روند موجود انتظار می‌رود که سالانه دست کم ده پروژه از این نمونه‌ها بهره‌گیری نمایند.

در حالی که نمونه‌های موجود برای بررسی‌های اپی ژنتیکی کافی به نظر می‌رسد، یکی از محدودیت‌های طرح، کم بودن شمار نمونه‌ها برای پژوهش‌های راهبردی ژنتیکی می‌باشد. گرچه افزایش شمار نمونه‌ها از جمله هدف‌های میان‌مدت طرح می‌باشد، تا دستیابی به آن می‌توان با مقایسه فراوانی

می‌گیرد که اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک در ته لوله رسوب می‌نماید. مایع بالای رسوب اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک به آرامی برداشته شده و اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک در 100 میکرولیتر بافر اختصاصی موجود در کیت یا آب خالص حل شده که در چهار درجه سانتی‌گراد برای ماه‌ها و در منهای 20 درجه سانتی‌گراد برای سال‌ها قابل نگهداری است. مقدار اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک استخراج شده از نیم میلی‌لیتر مخلوط بزاقی نزدیک به 10 میکروگرم می‌باشد که برای صدها آزمایش ژنتیکی کافی است.

یافته‌ها و بحث

در مرحله نخست تشکیل بانک اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک، هدف گردآوری 500 نمونه در طول یک سال بود. شمار نمونه‌های موجود در هر گروه تشخیصی و پاره‌ای اطلاعات دیگر در **جدول 1** ارائه شده است. نظر به این‌که بیشتر بررسی‌های ژنتیکی نیاز به نمونه‌های بیشتری دارد، افزایش شمار نمونه‌ها و تهیه هم‌زمان اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک از نمونه‌های تازه از جمله هدف‌های میان‌مدت این بررسی می‌باشد. بر پایه اساسنامه بانک ژنتیکی در صورتی که درخواست کنندگان موافق باشند، چکیده‌ای از طرح پژوهشی خود را همراه با اطلاعاتی که دربرگیرنده منابع مالی و امکانات آزمایشگاهی اجرای طرح می‌باشد، به شورای علمی - اجرایی بانک می‌فرستند. شورا اعتبار علمی و قابلیت انجام طرح را طی یک‌ماه بررسی نموده و در صورت موافقت، به اندازه کافی نمونه بزاقی یا اسید دئوکسی‌ریبونوکلئیک در اختیار پژوهشگران گذاشته می‌شود. در صورت لزوم،

جدول 1- توزیع فراوانی نمونه‌های مورد بررسی برحسب برخی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی (N= 302)

گروه تشخیصی	تعداد کل (زن، مرد)	میانگین سنی و SD (زن)	میانگین سنی و SD (مرد)	سابقه فامیلی بیماری روانپزشکی (زن، مرد)
کنترل	75 (41، 24)	35/35±8/17	31/36±6/51	3 (0، 3)
اسکیزوفرنیا	70 (54، 16)	37/9±8/3	35/4±8/5	20 (18، 2)
اختلال دوقطبی	101 (56، 45)	35/4±13/4	30/7±12/6	31 (17، 14)
اختلال وسواسی - اجباری	27 (7، 20)	33/7±8/5	26/9±8/5	22 (2، 20)
اختلال افسردگی اساسی	11 (4، 7)	36/9±9/6	34/7±5/1	9 (2، 7)
بستگان درجه اول بیماران دچار اختلال دو قطبی و اسکیزوفرنیا	28 (16، 12)	50/34±9/25	37/35±12/87	28
تعداد کل	302 (178، 124)	35/31±10/85	33/28±10/22	113

- De Luca, V., Likhodi, O., Van Tol, H. H., Kennedy, J. L., & Wong, A. H. (2006). Gene expression of tryptophan hydroxylase 2 in post-mortem brain of suicide subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9, 21-25.
- De Luca, V., Likhodi, O., Van Tol, H. H., Kennedy, J. L., & Wong, A. H. (2006). Regulation of alpha7-nicotinic receptor subunit and alpha7-like gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114, 211-215.
- De Luca, V., Likhodi, O., Van Tol, H. H., Kennedy, J. L., & Wong, A. H. (2005). Tryptophan hydroxylase 2 gene expression and promoter polymorphisms in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopharmacology*, 183, 378-382.
- Dracheva, S., Chin, B., & Haroutunian, V. (2008). Altered serotonin 2C receptor RNA splicing in suicide: Association with editing. *NeuroReport*, 19, 379-382.
- Dracheva, S., Patel, N., Woo, D. A., Marcus, S. M., Siever, L. J., & Haroutunian, V. (2007). Increased serotonin 2C receptor mRNA editing: A possible risk factor for suicide. *Molecular Psychiatry*, 13, 1001-1010.
- Elashoff, M., Higgs, B. W., Yolken, R. H., Knable, M. B., Weis, S., Webster, M. J., Barci, B. M., & Torrey, E. F. (2007). Meta-analysis of 12 genomic studies in bipolar disorder. *Journal of Molecular Neurosciences*, 31, 221-244.
- Eastwood, S. L., & Harrison, P. J. (2007). Decreased mRNA expression of netrin-G1 and netrin-G2 in the temporal lobe in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33, 933-945.
- Feldcamp, L. A., Souza, R. P., Romano-Silva, M., Kennedy, J. L., & Wong, A. H. (2008). Reduced prefrontal cortex DARPP-32 mRNA in completed suicide victims with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103, 192-200.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (2006). *Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders (Persian translated version)*. Tehran: Mehr-e-Kavian Publishers.
- Galloux, J. C. (2003). An empirical survey on biobanking of human genetic material and data in six EU countries. *European Journal of Human Genetics*, 11, 475-488.

پلی مورفیسیم‌های جمعیت بهنجار ایرانی و سایر جوامع که در پایگاه‌های موجود در دسترس است به سیمایه‌های موجود ژنتیکی جمعیت ایرانی پی برد.

سپاسگزاری

از انستیتو روانپزشکی تهران، مرکز آموزشی - درمانی روانپزشکی ایران، بیمارستان رسول اکرم (ص) و نیز بیماران این مراکز و خانواده‌های آنان که در این طرح پژوهشی همکاری داشتند، قدردانی می‌شود. هم‌چنین از مرکز تحقیقات بهداشت روان دانشگاه علوم پزشکی تهران به‌خاطر حمایت مالی و تأمین بودجه این پژوهش، سپاسگزاری می‌گردد.

[بنا به اظهار نویسنده مسئول مقاله، تعارض منافع وجود نداشته است].

منابع

- Abdolmaleky, H. M., Faraone, S. V., Glatt, S. J., & Tsuang, M. T. (2004). Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 67, 53-62.
- Amano, K., Yamada, K., Iwayama, Y., Detera-Wadleigh, S. D., Hattori, E., Toyota, T., Tokunaga, K., Yoshikawa, T., & Yamakawa, K. (2008). Association study between the Down syndrome cell adhesion molecule (DSCAM) gene and bipolar disorder. *Psychiatric Genetics*, 18, 1-10.
- Anitha, A., Nakamura, K., Yamada, K., Iwayama, Y., Toyota, T., Takei, N., Iwata, Y., & Mori, N. (2008). Gene and expression analyses reveal enhanced expression of pericentrin 2 (PCNT2) in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 63, 678-685.
- Behan, A., Byrne, C., Dunn, M. J., Cagney, G., & Cotter, D. R. (2008). Proteomic analysis of membrane microdomain-associated proteins in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder reveals alterations in LAMP, STXB1 and BASP1 protein expression. *Molecular Psychiatry*, 14, 601-613.
- Chen, Q., Wang, X., O'Neil, F. A., Walsh, D., Kendler, K. S., & Chen, X. (2008). Is the histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) gene a candidate for schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 106, 200-207.
- Coriell institute for medical research (2009). *Coriell institute for medical research*. Available on: [http://ccr.coriell.org\(88/12/23\)](http://ccr.coriell.org(88/12/23))

- Mostafavi Abdolmaleky, H. (2011). Hypomethylation of the Serotonin Receptor Type-2A Gene (HTR2A) at T102C Polymorphic Site in DNA Derived From the Saliva of Patients With Schizophrenia and Bipolar. *American Journal of Medical Genetics part B*, 156, 536-345.
- Higgs, B. W., Elashoff, M., Richman, S., & Barci, B. (2006). An online database for brain disease research. *BMC Genomics*, 7-70.
- Hobbs, J. A. (2006). Detection of adeno-associated virus 2 and parvovirus B19 in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurovirology*, 12, 190-199.
- Ide, M., Muratake, T., Yamada, K., Iwayama-Shigeno, Y., Iwamoto, K., Takao, H., Toyota, T., Kaneko, N. T., & Yoshikawa, T. (2004). Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 56, 462-465.
- Jansen, B. (2009). Bio-banking and genetic testing: A comparison between European countries and India. *Journal of International Bioethique*, 20, 147-148.
- Kato, T., Iwayama, Y., Kakiuchi, C., Iwamoto, K., Yamada, K., Minabe, Y., Nakamura, K., Mori, N., Fujii, K., Nanko, S., & Yoshikawa, T. (2005). Gene expression and association analyses of LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 10, 1045-1055.
- Kyodo International Inc. (2012). Oragene RNA for Expression Analysis RNA Self-Collection Kit. Available on: <http://www.kyodo-inc.co.jp/english/bio/oragene-rna/index.html>
- Mitkus, S., Lipska, B. K., Caruso, M., Hyde, T. M., Chen, J., Vakkalanka, R., Straub, R. E., Weinberger, D. R., & Kleinman, J. E. (2006). RGS4 mRNA expression in postmortem human cortex is associated with COMT Val158Met genotype and COMT enzyme activity. *Human Molecular Genetics*, 15, 2804-2812.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2011). NINDS Human Genetics Resource Center. Available on: www.ninds.nih.gov/cell_tissue_dna.
- Nohesara, S., Ghadirivasfi, M., Mostafavi, S., Eskandari, M. R., Ahmadkhaniha, H. R., Thiagalingam, S., Mostafavi Abdolmaleky, H. (2011). DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva Ghadirivasfi, M., Nohesara, S., Ahmadkhaniha, H.R., Eskandari, M., Mostafavi, S., Thiagalingam, S., & in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 1432-1438.
- Pennington, K., Beasley, C. L., Dicker, P., Fagan, A., English, J., Pariante, C. M., Wait, R., Dunn, M. J., & Cotter, D. R. (2007). Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 1102-1117.
- Pillai, A. (2008). Decreased expression of Sprouty2 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder: A correlation with BDNF expression. *PLoS ONE*, 3, e1784.
- Pinsonneault, J. K., Papp, A. C., & Sadée, W. (2006). Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: Dissection of epigenetic and genetic factors. *Human Molecular Genetics*, 15, 2636-2649.
- Porton, B., & Wetsel, W. C. (2007). Reduction of synaps in III in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 94, 366-370.
- Rogers, N. L., Cole, S. A., Lan, H. C., Crossa, A., Ellen, W., & Demerath, E. W. (2007). New saliva DNA collection method compared to buccal cell collection techniques for epidemiological studies issue. *American Journal of Human Biology*, 19, 319-326.
- Ryan, M. M., Lockstone, H. E., Huffaker, S. J., Wayland, M. T., Webster, M. J., & Bahn, S. (2006). Gene expression analysis of bipolar disorder reveals down regulation of the ubiquitin cycle and alterations in synaptic genes. *Molecular Psychiatry*, 11, 965-978.
- Sabunciyani, S., Kirches, E., Krause, G., Bogerts, B., Mawrin, C., Llenos, I. C., & Weis, S. (2007). Quantification of total mitochondrial DNA and mitochondrial common deletion in the frontal cortex of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Neural Transmission*, 114, 665-674.
- Sartorius, L. J., Weinberger, D. R., Hyde, T. M., Harrison, P. J., Kleinman, J. E., & Lipska, B. K. (2008). Expression of a GRM3 splice variant is increased in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals carrying a schizophrenia risk SNP. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2626-2634

- Severance, E. G., & Yolken, R. H. (2007). Lack of RIC-3 congruence with beta2 subunit-containing nicotinic acetylcholine receptors in bipolar disorder. *Neuroscience*, *148*, 454-460.
- Severance, E. G., & Yolken, R. H. (2008). Novel alpha7 nicotinic receptor isoforms and deficient cholinergic transcription in schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, *7*, 37-45.
- Shao, L., & Vawter, M. P. (2008). Shared gene expression alterations in schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *64*, 89-97.
- Sharifi, V., Assadi, S. M., Mohammadi, M.R., Amini, H., Kaviani, H., Semnani, Y., Shabani, A., Shahrivar, Z., Davari-Ashtiani, R., Hakim Shoostari, M., Seddigh, A., & Jalali, M. (2007). Short Communication Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID): Persian translation and cultural adaptation. *Iran Journal of Psychiatry*, *1*, 46-48.
- Stanley Medical Research Institute (2012). *Stanley Medical Research Institute: Online Genomics Database*. Available on: www.stanleygenomics.org
- Sun, X., Wang, J. F., Tseng, M., & Young, L. T. (2006). Down regulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *31*, 189-196.
- Thiselton, D. L., Vladimirov, V. I., Kuo, P. H., McClay, J., Wormley, B., Fanous, A., O'Neill, F. A., Walsh, D., Van den Oord, E. J., Kendler, K. S., & Riley, B. P. (2008). AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biological Psychiatry*, *63*, 449-457.
- Wesley Research Institute (2007). *Wesley Research Institute Tissue Bank*. Available on: www.wesleyresearch.org.au/tissue-bank.
- Wilson, G. M., Flibotte, S., Chopra, V., Melnyk, B. L., Honer, W. G., & Holt, R. A. (2006). DNA copy-number analysis in bipolar disorder and schizophrenia reveals aberrations in genes involved in glutamate signaling. *Human Molecular Genetics*, *15*, 743-749.
- Xu, B., Wratten, N., Charych, E. I., Buyske, S., Firestein, B. L., & Brzustowicz, L. M. (2005). Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of CAPON in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS Medicine*, *2*(10), e263.
- Zhu, Y., Kalbfleisch, T., Brennan, M. D., & Li, Y. (2009). A MicroRNA gene is hosted in an intron of a schizophrenia susceptibility gene. *Schizophrenia Research*, *109*, 86-89.