

Survey of *DAOA* Gene Polymorphism in Schizophrenic Patients in Iran

Shadi Haghghat¹, Rasoul Zahmatkesh Roodsari^{2*}, Reza Ranjbar³

1. MSc, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran
2. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran
3. Professor, Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 27 Feb 2017, Accepted: 16 May 2017

Abstract

Background: Schizophrenia is a common mentally disorder with high heritability and variable phenotype that they are placed in bipolar nervous disease family. Different genes are associated with this disease that among of them, *DAOA* gene plays a significant role. *DAOA* gene is located in the long arm of chromosome 13 and produces a protein called D-amino acid oxidase which is N - metyle D- aspartate (*NMDA*) receptor activator in the brain. The aim of this study was to investigate the association between *DAOA* gene polymorphisms and the risk of schizophrenia in Iranian population.

Materials and Methods: In this study, 100 patients with schizophrenia and 100 normal people as a control group were investigated. After genomic DNA extraction from blood samples, allele and genotype frequencies in patients and control group were determined by PCR-RFLP method. Data analysis was performed with Med Calc (ver 12) software.

Results: Frequency of GG, GA, AA genotypes in patients group was 18%, 42%, 40% and in normal group was 14%, 45%, and 41%, respectively. Statistical analysis revealed that there is a significant relationship between *DAOA* gene polymorphism with schizophrenia disease in the people under the age of 40.

Conclusion: According to the results of this study, the *DAOA* gene has significant association with schizophrenia in the Iranian population.

Keywords: D-amino acid oxidase, *DAOA*, *NMDA*, Schizophrenia

*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

Email: rasoul130@yahoo.com

بررسی پلی مورفیسم ژن *DAOA* در بیماران اسکیزوفرنی در ایران

شادی حقیقت^۱، رسول زحمتکش رودسری^{۲*}، رضا رنجبر^۳

۱. کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران

۲. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران

۳. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۹ تاریخ پذیرش: ۹۶/۲/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: اسکیزوفرنی یک اختلال رایج روانی با وراثت پذیری بالا و فنوتیپ متغییر می‌باشد که در خانواده بیماری‌های دو قطبی عصبی قرار می‌گیرد. ژن‌های متفاوتی با بروز بیماری فوق ارتباط دارند که از بین این ژن‌ها، ژن *DAOA* نقش قابل توجهی دارد. ژن *DAOA* بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۳ قرار داشته و پروتئینی که به نام دی آمینو اسید اکسیداز نامیده می‌شود را تولید می‌نماید که فعال کننده رسپتور N-متیل-D-اسپاراتات (NMDA) در مغز می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن *DAOA* با ریسک ابتلا به بیماری اسکیزوفرنی در جمعیت ایران است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۱۰۰ بیمار دارای اسکیزوفرنی و ۱۰۰ فرد سالم بررسی شدند. پس از استخراج DNA ژنومی از نمونه‌های خون، فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در بیماران و افراد کنترل به روش PCR-RFLP تعیین شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار Med Calc (نسخه ۱۲) انجام گردید.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ‌های GG, TG, TT در بیماران به ترتیب ۴۰، ۴۲ و ۱۸ درصد و در افراد سالم به ترتیب ۴۱، ۴۵ و ۱۴ درصد بود. تحلیل آماری نشان داد که ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم ژن *DAOA* با بیماری اسکیزوفرنی در افراد زیر ۴۰ سال وجود دارد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه، ژن *DAOA* در جمعیت ایران با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط معناداری دارد.

واژگان کلیدی: NMDA، اسکیزوفرنی، دی آمینواسید اکسیداز، *DAOA*

*نویسنده مسئول: ایران، تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، دانشکده علوم زیستی، گروه زیست شناسی

Email: rasoul130@yahoo.com

مقدمه

اسکیزوفرنی یک بیماری روانی حاد است که باعث تغییر در افکار، رفتار، فرآیندهای فکری و پاسخ‌گویی عاطفی ضعیف در فرد بیمار می‌شود. این بیماری معمولاً خود را به صورت توهم شنیداری، توهم‌های جنون‌آمیز، تکلم و تفکر آشفته نشان داده و شروع علائم آن در نوجوانی می‌باشد (۱). ژنتیک، محیط اولیه، فرآیندهای روانی و اجتماعی از عوامل موثر در بروز بیماری فوق می‌باشند.

ناحیه‌ای از کروموزوم ۶ به نام P۲۲ که مسئول ایجاد ایمنی و کنترل روشن شدن ژن است، در ایجاد بیماری اسکیزوفرنی نقش مهمی دارد. از میان محل‌هایی که قوی‌ترین ارتباط را با ایجاد بیماری اسکیزوفرنی دارد، می‌توان به ناحیه مشکوکی بر روی کروموزوم ۲۲ اشاره نمود (۲). از جمله ژن‌های دخیل در این بیماری، می‌توان به ژن‌های *CHRNA, DAOA, DAO, AKT, COMT, NRG* اشاره کرد. در بین این ژن‌ها، ژن *DAOA* در موقعیت 13q33 قرار داشته و حدود ۱۵۳ اسید آمینه دارد و پروتئینی را کد می‌کند که باعث فعال شدن D-آمینو اسید اکسیداز می‌شود. در نتیجه، این عمل باعث کاهش سطح گلیوترنس میتر D-سرین شده که در واقع فعال‌کننده گیرنده گلو تامات پروتئین نوع N-متیل D-اسپاراتات (NMDA) است. در بسیاری از مطالعات تصور می‌شود که *DAOA* با D-آمینو اسید اکسیداز، آنزیم پراکسی زومی و ژن آن با بیماری اسکیزوفرنی در ارتباط می‌باشد. در مطالعات دیگر نشان داده شده است که این ژن، در استعداد ابتلا به بیماری دو قطبی نیز نقش دارد.

این ژن در منطقه 13q22 در طی تحقیقی کشف شد که قبلاً با اسکیزوفرنی در ارتباط بود. G72 در پی پیرایش جایگزین (Alternative splicing) به پروتئین‌های متفاوتی رونویسی می‌شود (۲-۴). بلندترین پروتئین LG72 نام دارد و شامل ۱۵۳ اسید آمینه می‌باشد، هم‌چنین تاکنون برای ژن، *DAOA*، ۴۵ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی

گزارش شده است. بیان *DAOA* امکان دارد توسط ناحیه طولانی غیر کدکننده RNA *DAOA-AS1* تنظیم گردد. پروتئین G72- D سرین را تنظیم نموده و یک انتقال دهنده‌ی قوی عصبی در ناحیه‌ی NMDA می‌باشد که در پاتوفیزیولوژی بیماری اسکیزوفرنی دخیل است (۵)، (۶). در مطالعات اخیر بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی حضور مقدار قابل توجهی از پروتئین G72 در پلاسما آن‌ها در مقایسه با افراد سالم دیده شده و این موضوع برای اولین بار نشان می‌دهد که بیان محیطی یک پروتئین ممکن است پتانسیل یک مارکر تشخیصی برای بیماری اسکیزوفرنی را داشته باشد (۷، ۸). بررسی‌های متعدد ژنوم نشان داده که بخشی از کروموزوم q۱۳ در ژن *DAOA* تقریباً ۶۸ Mb از 13q12 تا 13q34 را پوشش می‌دهد که ممکن است در استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی نقش داشته باشد (۹، ۱۰). به طور خاص در بررسی‌های اخیر و آنالیزهای انجام شده نشان داده شده که اسکیزوفرنی در ارتباط با تغییرات نوکلئوتیدی در ژن دی آمینو اسید اکسیداز اکتیوتور (DAOA) که روی کروموزوم 13q34 قرار دارد و دارای همبستگی و ارتباط با این ژن می‌باشد. این یافته که بیان گر همبستگی بین الل‌های نزدیک لوکوس *DAOA* و اسکیزوفرنی می‌باشد، نشان دهنده پیشرفت بزرگی در بررسی‌های اسکیزوفرنی بوده است (۱۱، ۱۲). بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن *DAOA* با بیماری اسکیزوفرنی در جمعیت ایران است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. قبل از انجام آزمایش، از تمامی بیماران با هماهنگی پزشک مربوطه، رضایت آگاهانه گرفته شده بود و تمامی نمونه‌ها پس از تأیید پزشک متخصص جمع‌آوری

مرحله اول: واسرشت سازی اولیه با دمای 95°C به مدت ۵ دقیقه

مرحله دوم: شامل ۳۵ سیکل است و هر سیکل شامل ۳ بخش می‌باشد: الف: واسرشت‌سازی با دمای 94°C به مدت ۳۰ ثانیه

ب: Annealing با دمای 60°C به مدت ۳۰ ثانیه

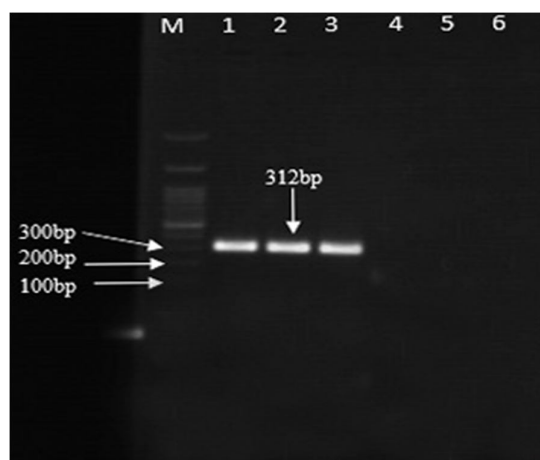
ج: Extention با دمای 72°C به مدت ۴۵ ثانیه

مرحله سوم: Extention نهایی با دمای 72°C به مدت ۷ دقیقه.

جهت هضم آنزیمی محصولات PCR جایگاه rs947267 با یک واحد آنزیم *HaeIII* (Bioneer کره جنوبی) به مدت ۱ ساعت در دمای 37°C درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس محصول هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز ۲ درصد برده و بعد از رنگ‌آمیزی با *safe stain* (فرمتاز ساخت آمریکا) الکتروفورز شد و آشکارسازی باندها در دستگاه Gel Doumentation (محصول شرکت Bio Rad) صورت گرفت (شکل ۱). جهت بررسی ژنوتایپینگ ۱۰ درصد از نمونه‌ها به طور تصادفی انتخاب و دوباره تعیین ژنوتیپ شد. در پایان آنالیز داده‌ها با نرم افزار Med Calc ویرایش ۱۲ انجام شد.

شد. محدوده سنی افراد بیمار و سالم بین ۲۴ تا ۷۳ سال بود. نمونه‌ها از خون افراد پس از معاینه کامل تهیه شد و جهت استخراج DNA ژنومی به آزمایشگاه ژنتیک منتقل و در فریزر -70°C درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. استخراج DNA ژنومی با استفاده از کیت استخراج DNA (GeneAll) بر اساس دستور کار انجام گردید. کیفیت و کمیت DNA استخراج شده با استفاده از الکتروفورز و اسپکتروفوتومتری (نانو دراپ) بررسی شد. جهت تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم *T2588G* ژن *DAOA* از روش PCR-RFLP استفاده گردید. در این روش از آغازگرهای نام برده در جدول ۱ برای تکثیر یک قطعه ۳۱۲ جفت بازی مربوط به ژن *DAOA* استفاده شد. حجم کلی هر واکنش PCR، $25\mu\text{l}$ و متشکل از DNA ژنومی -15، 20ng، 2pmol از هر پرایمر، $0.4\mu\text{M}$ dNTP، 4Mm MgCl_2 ، 10mM Tris HCL، 50Mm KCL، 0.5 U Taq DNA polymerase بود.

تنظیم برنامه‌ی دستگاه ترموسایکلر (محصول شرکت Bio Rad) برای تکثیر توالی پلی مورفیک جایگاه مورد نظر به ترتیب زیر انجام گرفت:



شکل ۱. محصول واکنش زنجیره‌ای پلیمرز با استفاده از پرایمرهای *DA1,2*، چاهک‌های ۱، ۲، ۳ باند ۳۱۲bp مربوط به ژن *DAOA*، چاهک ۴ مربوط به نمونه کنترل منفی می‌باشد. (مارکر M، Cat No:DM2300,SMOBIO: 100bp، ژل ۱ درصد)

یافته‌ها

محدود شده براساس PCR برای ژن *DAOA* در ناحیه T2588G در شکل ۱ نشان داده شده است. پلی مورفیسم جایگاه فوق ژن *DAOA* سه فرم مشاهده گردید. فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت TT (آل Wild type, T) بدون پلی مورفیسم دارای یک قطعه به طول 312bp، هتروزیگوت TG دارای پلی مورفیسم در یکی از دو رشته DNA دارای سه باند با سایزهای 312bp, 206bp, 106bp و هموزیگوت GG (آل G, Mutant) واجد پلی مورفیسم در هر دو رشته DNA دارای دو باند با سایزهای 206bp, 106bp در الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲ درصد مشاهده شد (شکل ۲).

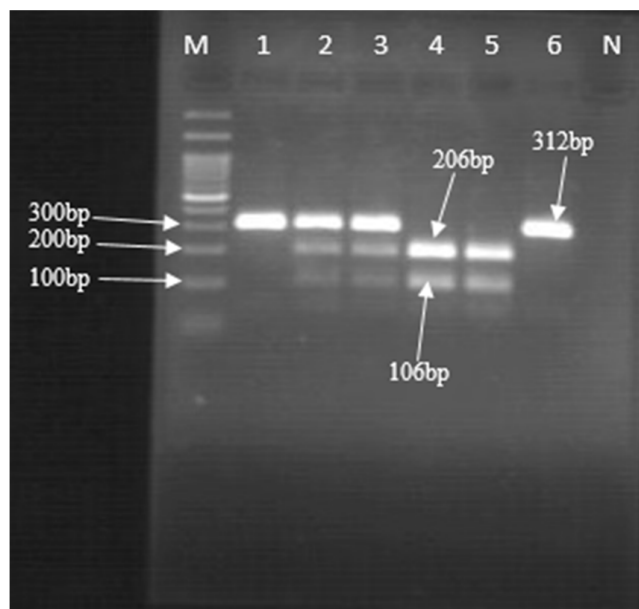
در مجموع ۲۰۰ نمونه (۱۰۰ نمونه بیمار و ۱۰۰ نمونه سالم که همگی آن‌ها مرد بودند) در این مطالعه بررسی و از تمامی نمونه‌های خون افراد بیمار و سالم DNA ژنومی استخراج گردید. در مرحله پس از آن با استفاده از پرایمرهای DF و DR مربوط به ژن *DAOA*، قطعه‌ای به طول ۳۱۲ جفت باز از ژن فوق تکثیر شد (جدول ۱ و شکل ۱). در این تحقیق جهت بررسی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی T2588G در دو گروه بیماران و شاهد از روش PCR-RFLP استفاده گردید که نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است. آنالیز پلی مورفیسم طول قطعه

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در PCR

SNP ID	پرایمر	الیگونوکلئوتید	دمای	رفرانس
rs 947267	DF (16) DR	5'GGGAAAAGGTATCAGGGAGAG 3' (21mer) 5' TTGCACACGAACCAAATCAG 3' (20 mer)	59°C	۲

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپی و آلی ژن *DAOA* در افراد بیمار و سالم

P	OR (CI95%)	افراد سالم %	افراد بیمار %	ژنوتیپ‌ها
		41(41%)	40(40%)	T/T
0.09	0.957(1.753-0.522)	45(45%)	42(42%)	T/G
	1.318(3.002-0.579)	14(14%)	18 (18%)	G/G
		27(63.5%)	122(61%)	آل‌ها T
		72 (36.5%)	78(39%)	G



تصویر ۲. ژل آگارز ۲ درصد مربوط به الکتروفورز محصولات PCR هضم آنزیمی شده با آنزیم *HaeIII*. ستون M، خطکش مولکولی ۱۰۰ جفت بازی. ستون‌های ۱ و ۶ یک قطعه ۳۱۲ جفت بازی مربوط به ژنوتیپ TT، ستون‌های ۳ و ۲ مربوط به قطعات ۳۱۲، ۲۰۶ و ۱۰۶ جفت بازی برای ژنوتیپ TG و ستون‌های ۴ و ۵ قطعات ۲۰۶ و ۱۰۶ بازی مربوط به ژنوتیپ GG.

ژنوتیپ‌های *DAOA* در موقعیت T2588G در افراد زیر ۴۰ سال وجود داشت ($p=0.008$). آنالیز آماری نشان داد که افراد حامل ژنوتیپ T/G و G/G به ترتیب افزایش ۰/۹ و ۱/۳ برابری در بروز بیماری اسکیزوفرنی دارند. همان‌گونه که در (جدول ۳) نشان داده شده است افراد زیر ۴۰ سال دارای ژنوتیپ T/G و G/G ارتباط معناداری با بیماری اسکیزوفرنی نشان دادند. بنابراین OR برای ژنوتیپ ترکیبی T/G و G/G محاسبه شد (OR, CI, P)، با توجه به $p < 0.05$ ، می‌توان نتیجه گرفت که حضور آلل G در جایگاه T2588G ژن *DAOA* با بیماری اسکیزوفرنی دارای ارتباط می‌باشد.

فراوانی آلل T و G در گروه بیمار به ترتیب ۶۱ درصد و ۳۹ درصد و در گروه کنترل فراوانی آلل T و G به ترتیب ۶۳/۵ درصد و ۲۶/۵ درصد بود. فراوانی ژنوتیپ‌های TT و TG و GG در بیماران به ترتیب ۴۰ درصد و ۴۲ درصد و ۱۸ درصد و در افراد سالم به ترتیب ۴۱ درصد و ۴۵ درصد و ۱۴ درصد بود. در جدول ۲ فراوانی ژنوتیپی و آللی به دست آمده برای پلی مورفیسم T2588G ژن *DAOA* و میزان اثر آن‌ها در بیماری اسکیزوفرنی در دو گروه بیمار و کنترل آورده شده است. با استفاده از نرم افزار SPSS مقدار (χ^2) chi-square معادل ۹/۶ بود که تفاوت معناداری بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر میزان

جدول ۳. توزیع فراوانی ژنوتیپی افراد بیمار و سالم بر اساس گروه سنی

گروه های سنی	گروه	TT	TG	GG	مجموع	سطح معنی داری
زیر ۴۰ سال	سالم	۲۵(۴۵/۵)	۲۵(۴۵/۵)	۵(۹/۱)	۵۵(۱۰۰)	Chi=9.6
	بیمار	۹(۳۷/۵)	۶(۲۵)	۹(۳۷/۵)	۲۴(۱۰۰)	p =.008
بالای ۴۰ سال	سالم	۱۶(۳۵/۶)	۴۲(۹۴)	۹(۲۰)	۴۵(۱۰۰)	Chi=1.5
	بیمار	۳۱(۴۰/۸)	۳۶(۴۷/۴)	۹(۱۱/۸)	۷۶(۱۰۰)	p =.47

بحث و نتیجه گیری

اسکیزوفرنی یک اختلال پیچیده‌ی روانی است که تا حد زیادی تحت تأثیر اثرات ژنتیکی می‌باشد. اسکیزوفرنی یا جنون جوانی یکی از پیچیده‌ترین نوع اختلالات روانی است که در گذشته از آن به عنوان تحلیل تدریجی خصوصیات عقلی و شخصیت یاد می‌نمودند، که فرد در خود فرو رفته و گرفتار تخیلات و تصورات بیمار گونه و عجیبی شده بود. امروزه اصطلاح اسکیزوفرنی یا جنون زودرس، مجموعه اختلالاتی است که با آشننگی در گفتار، ادراک، تفکر، اراده، عاطفه و فعالیت اجتماعی مشخص می‌گردد (۱۱).

بر اساس نتایج این مطالعه، طبق آنالیزهای به دست آمده در جدول در گروه سالم، ۴۱ درصد افراد نرمال، ۱۴ درصد افراد هموزیگوت و ۴۵ درصد افراد هتروزیگوت دارای rs947267 می‌باشند و در گروه بیمار ۴۰ درصد افراد نرمال، ۱۸ درصد افراد هموزیگوت و ۴۲ درصد افراد هتروزیگوت دارای rs947267 می‌باشند.

بررسی‌های آماری نشان داد p برای SNPهای rs947267 از ژن DAOA در جمعیت مورد بررسی در ایران به ترتیب برای ژن DAOA در افراد زیر ۴۰ سال $p=0.008$ و در افراد بالای ۴۰ سال $p=0.47$ می‌باشد.

در مجموع نتایج ما و دیگر محققین در مورد این ژن نشان می‌دهد جهش‌های ایجاد شده به نفع تغییر C به A نقش مهمی را در اسکیزوفرنی دارند و با توجه به این که ژن DAOA در مسیرهای رشد و تکاملی نوروها در مغز نقش مهمی دارند، وجود این گونه جهش‌ها در این ژن می‌تواند نقش مهمی در افزایش استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی داشته باشد. از این رو جهش‌های rs947267(A2588C),A>C در ژن DAOA می‌تواند کاندید یکی از مارکرهای تشخیصی برای اسکیزوفرنی در جمعیت ایران باشد (۱۳).

در سال ۲۰۰۷ یو و همکارانش ارتباط بین پلی مورفیسم‌های DAOA و بیماری اسکیزوفرنی را با علائم بالینی دخیل در ایجاد بیماری مورد بررسی قرار دادند و نتایج قابل توجه و مهمی در ارتباط با این مسئله یافتند (۲۰).

در سال ۲۰۰۸ ماشواری و همکارانش با بررسی روی ۳۷۶ بیمار BP و مطالعه SNP ژن DAOA در این افراد بیان داشتند که DAOA BP تاثیر مهمی روی استعداد ابتلا به بیماری ندارد. با این حال ممکن است DAOA در استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی در برخی خانواده‌های خاص مشارکت داشته باشد (۱۰).

بررسی‌های متعدد ژنوم نشان داده که بخشی از کروموزوم q13 در ژن DAOA تقریباً ۶۸ Mb از 13q12 تا 13q34 را پوشش می‌دهد که ممکن است در استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی نقش داشته باشد. به طور خاص در بررسی‌های اخیر و آنالیزهای انجام شده نشان داده شده که اسکیزوفرنی در ارتباط با تغییرات نوکلئوتیدی در ژن دی آمینواسید اکسیداز اکتیویتور (DAOA) که روی کروموزوم 13q34 قرار دارد دارای همبستگی و ارتباط می‌باشد. این یافته که بیانگر همبستگی بین آلل‌های نزدیک لوکوس DAOA و اسکیزوفرنی می‌باشد نشان‌دهنده پیشرفت بزرگی در بررسی‌های اسکیزوفرنی بوده است (۱۰).

آنالیز بیان ژن نشان داد که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی گرایش به بیان بیش از حد mRNA DAOA در کورتکس خلفی جانبی جلو مغز وجود دارد. در مطالعات اخیر نشان داده شده که ارتباط بین پلی مورفیسم‌ها در ژن گیرنده گلوتامات (GRM3) ممکن است به عنوان یک پیش‌گویی علامت منفی در بهبود درمان با الانزاپین در فرد مبتلا به اسکیزوفرنی باشد (۹، ۱۰).

2. Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, et al. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for ۳q ۲۹ microdeletions and VIPR ۲ duplications. *Am J Psychiatry*. ۲۰۱۱;۱۶۸(۳):۱۶-۳۰۲
3. Austin C, Ky B, Ma L, Morris J, Shughrue P. Expression of Disrupted-In-Schizophrenia-۱, a schizophrenia-associated gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience*. ۲۰۰۴;۱۲۴(۱):۱۰-۳
4. Bakanidze G, Roinishvili M, Chkonia E, Kitzrow W, Richter S, Neumann K, et al. Association of the nicotinic receptor $\alpha 7$ subunit gene (*CHRNA 7*) with schizophrenia and visual backward masking. *Frontiers in psychiatry*. ۲۰۱۳;۴:۱۳۳.
5. Blackwood D, Fordyce A, Walker M, Clair DS, Porteous D, Muir W. Schizophrenia and affective disorders— cosegregation with a translocation at chromosome ۱q ۴۲ that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P ۳۰۰ findings in a family. *The American Journal of Human Genetics*. ۲۰۰۱;۶۹(۲):۳۳-۴۲۸
6. Kendler KS. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. ۱۹۸۳.
7. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'DONOVAN MC, et al. Genotype effects of *CHRNA 7*, *CNR 1* and *COMT* in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *The British Journal of Psychiatry*. ۲۰۰۷;۱۹۱(۵):۷-۴۰۲
8. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. ۲۰۰۰;۱۵۷(۱):۲۵-۱۶
9. Wexler EM, Geschwind DH. *DISC 1*: a schizophrenia gene with multiple personalities. *Neuron*. ۲۰۱۱;۷۲(۴):۳-۵۰۱
10. Szeszko PR, Goldberg E, Gunduz-Bruce H, Ashtari M, Robinson D,

در سال ۲۰۰۷ یو و همکارانش ارتباط بین پلی مورفیسم های *DAOA* و بیماری اسکیزوفرنی را با علائم بالینی دخیل در ایجاد بیماری مورد بررسی قرار دادند و نتایج قابل توجه و مهمی در ارتباط با این مسئله یافتند (۱۴).

در سال ۲۰۰۸ ماشواری و همکارانش با بررسی روی ۳۷۶ بیمار BP و مطالعه SNP ژن *DAOA* در این افراد بیان داشتند که *DAOA* تاثیر مهمی روی استعداد ابتلا به بیماری BP ندارد. با این حال ممکن است *DAOA* در استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی در برخی خانواده‌های خاص مشارکت داشته باشد (۱۲).

در سال ۲۰۰۹ سینکاس و همکارانش در بررسی ۲ پلی مورفیسم ژن *CHRNA 7* در جمعیت قفقازی و آمریکایی-آفریقایی به ارتباط این ژن با اسکیزوفرنی در این جمعیت‌ها دست یافتند (۱۵).

بنابراین روشن شدن اساس مولکولی این جهش‌ها در مبتلایان به اختلال اسکیزوفرنی برای تشخیص بهتر و مدیریت درمان ضروری است. در ایران تشخیص ژنتیکی این بیماری انجام نشده است، لذا این مطالعه برای اولین بار در ایران با در نظر گرفتن اهمیت این مسئله با روش PCR، بر روی این موتاسیون صورت گرفت و مورد دوم این که ایران از لحاظ شیوع این بیماری در رنکینگ جهانی رتبه ۲۵ را دارا می‌باشد لذا نیاز بسیاری به چنین تست‌های ژنتیکی بیش از پیش احساس می‌گردد. بنابراین نتیجه این تحقیق و تحقیقات پیش‌تر در این زمینه به ویژه در ایران می‌تواند کمک شایانی در مدیریت شناسایی بیماری اسکیزوفرنی به روش ژنتیکی نماید. از این رو روش مناسبی جهت درمان فراهم خواهد شد.

منابع

1. Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Annals of the New York academy of Sciences*. ۱۹۹۹;۸۹۶(۱):۱۵-۳

National Academy of Sciences of the United States of America. ۲۰۰۵;۱۰۲(۲۴):۳۲-۸۶۲۷

14. Yue W, Kang G, Zhang Y, Qu M, Tang F, Han Y, et al. Association of DAOA polymorphisms with schizophrenia and clinical symptoms or therapeutic effects. *Neuroscience letters*. ۲۰۰۷;۴۱۶(۱):۱۰۰-۹۶

15. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International review of psychiatry*. ۲۰۰۴;۱۶(۴):۸۳-۲۶۰

16. Ahmadi L, Kazeminezhad SR, Khajehdin N, Pourmehdi-Boroujeni M, Behbahani P. Genetic Overlap Between Affective Disorders: An Association Analysis of M^{۱۸} and M^{۲۳} SNPs of DAOA/G^{۷۲} Gene With Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. ۲۰۱۵;۱۷.

Malhotra AK, et al. Smaller anterior hippocampal formation volume in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. ۲۰۰۳;۱۶۰(۱۲):۷-۲۱۹۰

11. Sinkus ML, Lee MJ, Gault J, Logel J, Short M, Freedman R, et al. A ۲-base pair deletion polymorphism in the partial duplication of the α ۷ nicotinic acetylcholine gene (CHRFAM7A) on chromosome ۱۵q ۱۴ is associated with schizophrenia. *Brain research*. ۲۰۰۹;۱۱۱-۱۲۹۱:۱

12. Maheshwari M, Shi J, Badner JA, Skol A, Willour VL, Muzny DM, et al. Common and rare variants of DAOA in bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. ۲۰۰۹;۱۵۰(۷):۶-۹۶۰

13. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, et al. Variation in DISC ۱ affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proceedings of the*