Original Article

Association Study of Dysbindin Genotypes with Bipolar I Disorder by Multiple Allele-specific PCR

Massih Bahar[1], Mehrdad Noruzinia[2*], Narges Beyraghi[3], Zahra Rezaei [4]

1- Ph.D. Candidate, Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
3- Associate Professor, Department of Psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- MD., Department of Psychiatry, Behavioral Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Address: P.O.Code: 1411713116, Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
Email: noruzinia@modares.ac.ir

Received: 12/Mar/2014, Accepted: 09/Jun/2014

Abstract

Objective: Bipolar I disorder is a common disorder with a complex etiology. A genetic approach is gaining increasing importance in this disorder. The dysbindin gene, located at 6p22.3 is considered a susceptibility gene for schizophrenia. Certain genotypes of dysbindin are thought to be associated with other psychoses such as bipolar disorders. This study intends to assess the association in previously implicated dysbindin genotypes and haplotypes with bipolar I disorder in an Iranian population.

Methods: We genotyped four previously reported SNPs: rs2619522, rs1018381, 2743852 and rs2619538. Their haplotypes were analyzed in a population of 124 patients that consisted of 44 confirmed bipolar I disorder patients and 80 control subjects. We used multiple allele-specific PCR method for genotyping, which was verified by direct sequencing.

Results: In concordance with previous reports in other populations our findings showed no association between the single SNPs and bipolar I disorder. Furthermore, none of the alleles showed a significant association with the disorder. In contrast to previous reports, haplotype analysis did not reveal any statistically significant associations with bipolar I disorder.

Conclusion: Considering reports of previous studies regarding the implication of these dysbindin genotypes in bipolar I disorder, it is probable that allelic heterogeneity along with lack of an established causal variant in the dysbindin gene can be main factors for this discordance. With regards to ethnicities in other studies, population variation can also be considered an important factor in the observed variation.

Keywords: Bipolar disorder, DTNBP1, Polymorphism, Haplotype, Association

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 17, No 2, Summer 2014, Pages: 13-25

Archive of SID

www.SID.ir

مقاله اصیل

بررسی ارتباط برخی ژنوتیپ‌های ژن دیسبیندین با ابتلا به اختلال دوقطبی ۱ با روش واکنش چندگانه پلیمریزاسیون زنجیرهٔ مختص آلل

مسیح بهار[۱]، مهرداد نوروزی نیا[۲*]، نرگس بیرقی[۳]، زهرا رضایی[٤]

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۲- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳-دانشیار، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- دکتری تخصصی، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۱۶، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی
Email: noruzinia@modares.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۲/۱۲/۲۱ پذیرش مقاله: ۹۳/۰۳/۱۹

چکیده

هدف: اختلال دوقطبی ۱ یک اختلال روانی شایع با عوامل پیچیدهٔ ایجاد کننده است. محور ژنتیک در بررسی این اختلال دارای اهمیت روزافزون است. ژن دیسبیندین که در موقعیت 6p22.3 واقع شده از عوامل مؤثر در اسکیزوفرنیا در نظر گرفته می‌شود و همچنین برخی پلی‌مورفیسم‌ها یا هاپلوتیپ‌های آن داری ارتباط با برخی اختلالات سایکوتیک از جمله اختلال دوقطبی است. بررسی مورد- شاهدی ژنوتیپ بیماران ایرانی از نظر ژنوتیپ‌ها و هاپلوتیپ‌هایی از ژن دیسبیندین که در جمعیت‌های مختلف با این بیماری مرتبط شناخته شده‌است، هدف مطالعهٔ حاضر است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش اثر چهار پلی‌مورفیسم rs2619538، rs2743852، rs1018381 و rs2619522 که در مطالعات پیشین گزارش شده‌است و هاپلوتیپ‌های آن‌ها در جمعیتی ۱۲٤ نفری متشکل از ٤٤ بیمار دوقطبی ۱ و ۸۰ کنترل همخوان به روش واکنش چندگانه پلیمریزاسیون زنجیرهٔ مختص آلل بررسی شد. تأیید روش با توالی‌سنجی مستقیم صورت پذیرفت.

نتایج: یافته‌های بررسی حاضر تقریباً همخوان با مطالعات پیشین در جمعیت‌های دیگر، ارتباطی بین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم‌ها و اختلال دوقطبی ۱ نشان نداد. همچنین آنالیز آلل‌ها رابطهٔ معنی‌دار آماری با ابتلا به اختلال نشان نداد. در نهایت برخلاف نتایج مطالعات قبلی، هیچ یک از هاپلوتیپ‌ها در مطالعهٔ حاضر رابطه آماری معنی‌داری با اختلال دوقطبی ۱ نشان نداد.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعات قبلی در مورد اثر این ژن در اختلال دوقطبی ۱، احتمالاً ناهمگونی آللی یا عدم شناسایی آلل‌های سببی علت ناهمخوانی‌های مشاهده شده بین نتایج مطالعهٔ حاضر و مطالعات قبلی است. همچنین با توجه به قوم‌های مورد مطالعه در بررسی‌های پیشین احتمال می‌رود تنوع جمعیتی نیز از عوامل ناهمخوانی نتایج باشد.

کلیدواژگان: اختلال دوقطبی، دیسبیندین، پلی‌مورفیسم، هاپلوتیپ، ارتباط

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳، صفحات: ۱۳-۲۵

مقدمه

اختلال خلقی دوقطبی (Affective Bipolar Disorder) یا اختلال دوقطبی (Bipolar Disorder) با دوره‌های تکراری

Archive of SID
www.SID.ir

(دو دوره) شناخته می‌شود که در آن سطح خلق و فعالیت بیمار اختلال چشمگیری می‌یابد، این اختلال خلق در مواردی شامل فرازخلق (Moodelevation) و افزایش انرژی و فعالیت [مانیا (Mania) یا هیپومانیا (Hypomania)] و در موارد دیگر شامل فرودخلق و کاهش انرژی و فعالیت (افسردگی) می‌شود [۱]. با مطرح شدن اهمیت محور ژنتیک در بررسی اختلالات اعصاب و ذهن در روانپزشکی، تلاش برای یافتن ژنوتیپ‌های مؤثر در فنوتیپ‌های این اختلال‌ها به‌خصوص با انبوهش خانوادگی (Familial Aggregation)، از اهمیت بسیار بالایی برخوردار شده است به‌طوری که امروزه از مهم‌ترین عوامل تعیین کنندهٔ تشخیصی حضور اختلال در خانواده است. بدین‌ترتیب تلاش برای یافتن ژنوتیپ‌های (هاپلوتیپ‌ها و پلی‌مورفیسم‌ها) مستعد کننده، بخش بزرگی از مطالعات ژنتیک پزشکی در این رشته را شامل می‌شود [۲].

ژن دیسبیندین (Dysbindin Gene) در جایگاهی واقع شده که مطالعات فراگیر ژنومی (Genome Wide) مختلف ارتباط معنی‌داری با این اختلال نشان داده‌است. پروتئین دیسبیندین با نام‌های Dysbindin-1، Dytrobrevin-binding protein 1، Hermansky-Pudlak syndrome 7 protein و ژن آن با نام dysbindin-1، dysbindin و DTNBP1 شناخته می‌شود. این ژن پروتئینی را کد می‌کند که در بیوژنز (Biogenesis) اندامکی در ارتباط با ملانوزوم‌ها (Melanosomes)، گرانول‌های چگال پلاکتی (Platelet Dense Granules) و لیزوزوم‌ها نقش‌دارد [۳]. به‌نظر می‌رسد دیسبیندین در انتقالات سیناپسی نورونی گلوتامات در مغز مؤثر است [٤]. به علاوه؛ دیسبیندین در تنظیم انتقال پیام سیناپسی و پلاستیسیتهٔ نورونی مؤثر است که در اختلالات روانی نقش‌دارد [۵]. دیسبیندین از ژن‌های مطرح در اختلال اسکیزوفرنیا (Schizophrenia Disorder) به‌ویژه علایم منفی آن است (OMIM#607145). ژن دیسبیندین که در موقعیت 6p22.3 قرارگرفته است، اولین بار توسط گورنیک (Gornick) و همکاران در سال ۲۰۰۲ به‌عنوان یک ژن کاندید در اسکیزوفرنیا معرفی‌شد [٦]. از آن پس مطالعات بسیاری پلی‌مورفیسم‌های اصلی این ژن را با اختلال اسکیزوفرنیا معنی‌دار اعلام نمودند [۷]. این نتایج به تصنیف متاآنالیزهایی (Meta-analysis) درباره تأثیر این ژن در استعداد ابتلا به اختلال اسکیزوفرنیا انجامیدند [۸]. بر اساس راهنمای شواهد تجمعی و نیز نتیجهٔ تجزیه و تحلیل، همبستگی ژن دیسبیندین با اختلال اسکیزوفرنیا از لحاظ شواهد اپیدمیولوژی «قوی» تلقی می‌شود [۹].

جدول ۱ خلاصهٔ یافته‌های ژنوتیپیِ قبلی در نشانگرهای دیسبیندین دراختلال دوقطبی [۱۰]: (آل‌هایِ ستاره‌دار تنها یک نشانگر به‌صورت پلی‌مورفیسم نشان همبستگی نشان دادند؛ N: غیر معنی‌دار).

			ری‌بولد و همکاران [۱۱]	برین و همکاران [۱۲]	پای و همکاران [۱۳]	جو و همکاران [۱٤]	گی‌سینا و همکاران [۱۵]
	پلی‌مورفیسم		بریتانیایی	اسکاتلندی	کره‌ای	کره‌ای	بریتانیایی
۱	rs2619538	SNPA	T	N	–	N	–
۲	rs2743852	SNPC	–	–	–	–	N
۳	rs1018381	P1578	–	N	N	N	–
٤	rs2619522	P1763	–	G	T*	T*	G*

Single Nucleotide Polymorphisms =SNP

اثر پلی‌مورفیسم‌ها و هاپلوتیپ‌های ژن دیسبیندین در اختلالات سایکوتیک (Psychotic Disorder) دیگر از جمله اختلال دوقطبی، افسردگی عمیق، سایکوز (Psychosis)، مانیای سایکوتیک، افسردگی سایکوتیک و سایکوز وابسته به متافتامین (Methamphetamine) بررسی شده است. در کل، رابطهٔ پلی مورفیسم‌های این ژن با فنوتیپ‌ها و اندوفنوتیپ‌ها (Endophenotype) به‌عنوان اجزایی از اختلالات اعصاب و ذهن مطالعه شده و در مواردی نتایج معنی‌داری حاصل شده

Archive of SID
www.SID.ir

است [۱۳، ۱۶-۱۹]. بنابراین ژن دیسبیندین که به‌نظر می‌رسد تنوعش با رخداد اسکیزوفرنیا مرتبط است، در اختلالات سایکوتیک نزدیک به اسکیزوفرنیا مطالعه شده است و می‌شود. اگرچه در مقایسه با اسکیزوفرنیا مطالعات کمتری روی ژنوتیپ دیسبیندین در بیماران خلقی صورت پذیرفته است، اما نتایج برخی مطالعات ارتباط متوسطی را بین تغییرات این ژن و بروز بالینی اختلال دوقطبی نشان می‌دهد [۱۲-۱۴]. پژوهش حاضر اولین بررسی این ژن در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی در جمعیت ایرانی است (جدول ۱). هدف از این پژوهش بررسی اثر برخی از پررخدادترین ژنوتیپ‌های گزارش‌شده با بیماران اختلال دوقطبی در جمعیت ایرانی بوده است.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

تعداد ٤٤ نمونه بیمار دوقطبی ۱ (٢٤ زن با میانگین سنی ۳٤/۹ و انحراف از میانگین سن ۱۰/۵ و ۲۰ مرد با میانگین سنی ۳۲/۷ و انحراف از میانگین سن ۷/٦) از بیماران بستری در کلینیک روانپزشکی بیمارستان امام حسین تهران گرفته شد. از همراهان، اولیا یا قیمین بیماران رضایت‌نامهٔ مورد تأیید کمیتهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس دریافت شد. تشخیص بیماران با حداقل دو روانپزشک مستقل بر اساس تعاریف و معیارهای DSMIV (Diagnostic and Statistical Manual 4th edition operational criteria) [۲۰] و با استفاده از SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) [۲۱] انجام شد. شاخص‌های خروج از مطالعه شامل بیماری تنی، بیماری اعصاب، اعتیاد تزریقی درون‌رگی یا مانیا در اثر مصرف مواد یا الکل بود. افراد کاندید برای گروه کنترل با مصاحبه رو در رو بر اساس فقدان بیماری روانی و نبود سابقهٔ بیماری روانی مانند مانیا، هیپومانیا، اسکیزوفرنیا و افسردگی در خود و خانواده انتخاب شدند. تعداد ۸۰ نمونه کنترل (٤۰ زن با میانگین سنی ۳۱/۹ و انحراف از میانگین سن ٤/٦ و ٤۰ مرد با میانگین سنی ۳۱/۹ و انحراف از میانگین سن ٤/۱) از کارکنان بیمارستان و دانشجویان گرفته شد. این مطالعه توسط کمیتهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تأیید شد.

ژنوتیپ‌ها

از میان پلی‌مورفیسم‌های ژن دیسبیندین که ارتباط معنی‌دارشان در مطالعات مختلف گزارش‌شده بود، ٤ پلی‌مورفیسم که تعدد گزارش در جمعیت‌های قفقازی داشت، انتخاب شد که در جدول ۲ نشان داده شده‌است [۱۵].

جدول ۲ پلی‌مورفیسم‌های منتخب مطالعه؛ ستون اول نام استاندارد پلی‌مورفیسم و ستون دوم نام آن در پژوهش‌های ژنتیک روانپزشکی [۱۵] است.

پلی‌مورفیسم		موقعیت	جایگاه در Hg19-dbSNP
rs2619538	SNPA	پروموتر	Ch6:15665209
rs2743852	SNPC	پروموتر	Ch6:15664764
rs1018381	P1528	اینترون ۱	Ch6:15657070
rs2619522	P1763	اینترون ۱	Ch6:15653649

روش‌های تجربی

در این مطالعه برای بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن دیسبیندین از AS-PCR (Allele-Specific PCR) [۲۲] که در گذشته Amplification Refractory Mutation System یا ARMS [۲۳] نیز نامیده می‌شده استفاده شد. این روش با روش‌های Real-Time، الکتروفورز ژل آگارز و Capillary Electrophoresis قابل انجام است. در مطالعهٔ حاضر از روشی با دقت بالا و هزینهٔ پایین که پایدار باشد و در تمامی آزمایشگاه‌های مولکولی قابل انجام باشد و قابلیت نصب روی دستگاه‌های مختلف را دارا باشد و در نهایت بتوان در حالت ایده‌آل آن را به کیت تبدیل کرد، استفاده شد. پیچیدگی این روش وجود مجموعهٔ ۸ آغازگر (Primer) متفاوت در یک محلول است؛ بنابراین برای جلوگیری از واکنش‌های متقاطع

Archive of SID
www.SID.ir

شبیه‌سازی (Simulation) این آغازگرها از نرم‌افزار MultiPLX استفاده شد که واکنش‌های آغازگر- آغازگر، آغازگر- محصول و محصول- محصول را برای تمامی آغازگرها در یک محیط محاسبه کرده و همچنین با محاسبهٔ T_mهای مختلف در نهایت مجموعه آغازگرهای سازگار را که می‌توانند در یک محلول به‌کار روند، معرفی می‌کند [۲٤].

همچنین برای اجزای دیگر آزمایش PCR از کیت Qiagen Multiplex PCR استفاده شد. این کیت شرایط بهینه را برای واکنش‌های موازی PCR در یک محلول فراهم می‌کند. پارامترهای انجام آزمایش در کتابچهٔ کیت موجود است. برای تعیین درستی روش از توالی‌سنجی مستقیم ۱۵ نمونه توسط دستگاه Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer استفاده شد. آزمایش به‌صورت Multiplex-PCR در دو لولهٔ مختلف واکنش ۱ و واکنش ۲ برای هر نمونه انجام شد. برای هر پلی‌مورفیسم دو PCR طراحی شده بود که باید در لوله‌های مجزا واکنش می‌کردند. سپس با استفاده از روش الکتروفورز آگارز ۲ درصد محصولات تفکیک و نتایج بررسی شد.

آنالیز آماری

نتایج تعداد یکصد و بیست و چهار نمونه (٤٤ بیمار و ۸۰ کنترل) مورد بررسی و تجزیه وتحلیل آماری قرار گرفت. برای بررسی انحراف از معادلهٔ هاردی- واینبرگ (Hardy-Weinberg) آمارهٔ دقیقی با نرم‌افزار deFinetti (http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl) محاسبه شد. برای بررسی ارتباط ژنوتیپ‌ها و فراوانی آلل‌ها با اختلال دوقطبی ۱ از جدول استاندارد هم‌رویدادی با آزمون chi^2 استفاده شد. این روش آمارهٔ chi^2 را با درجهٔ آزادی ۱ و ۲ محاسبه و برای هر ژنوتیپ براساس توزیع آن مقدار P (P-value) محاسبه نمود. نقشهٔ پیوستگی (Linkage) توسط نرم‌افزار Haploview تهیه شد و بررسی هاپلوتیپ‌های احتمالی با فرض برقراری معادلهٔ هاردی- واینبرگ صورت گرفت. آنالیز هاپلوتیپ‌ها با استفاده از نسخهٔ ۳ نرم‌افزار HAPSTAT با روش ۱۰۰۰ بار جایگشت (Permutation) انجام شد.

نتایج

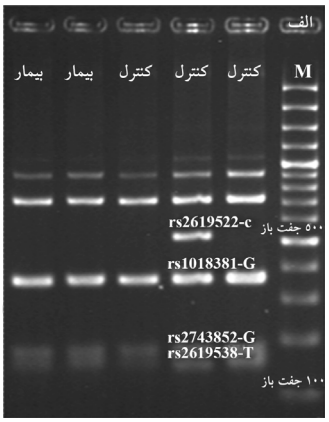
برای تعیین ژنوتیپ افراد، از ۵۲۸ جفت آغازگر شبیه‌سازی شده، در نهایت هشت جفت آغازگر برای هشت شکل از چهار پلی‌مورفیسم انتخاب شد که در دو لولهٔ ۱ و ۲ برای دو آلل پلی‌مورفیسم‌ها وارد شد (جدول ۳) که در شکل ۱ یک نمونه از واکنش چندگانه پلیمریزاسیون زنجیرهٔ مختص آلل (Multiple Allele-specific PCR) استفاده شده در این مطالعه آمده است و نتایج به‌صورت باندهای مشاهده شده در الکتروفورز آگارز است. در این پژوهش میانه سن بیماران ۳۳/۹۳ سال با دامنه بین چارکی ۱۳ سال و میانهٔ سن افراد شاهد ۳۱/۸۲ سال با دامنه بین چارکی ۸ سال بود. نسبت مرد به زن در این پژوهش ٦۳/٦۱ بود.

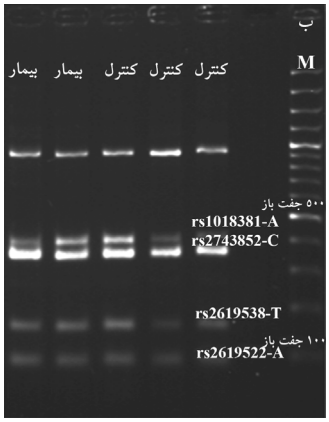
جدول ۳ توالی‌های آغازگرهای منتخب برای AS-PCR به همراه اندازهٔ آمپلیکون (Amplicon) تبدیل به محصول PCR که برای جداسازی در الکتروفورز با ژل آگارز ۲ درصد اهمیت دارند. ردیف‌های زوج و ردیف‌های فرد جفت آغازگرهای به‌کار رفته در یک لوله را نشان می‌دهند.

پلی‌مورفیسم	آغازگر جلو	آغازگر عقب	اندازهٔ آمپلیکون تبدیل به محصول PCR به جفت باز
rs1018381-G	GGGGGTGACTCACAAAACTG	TCATGCAGGTTCCGCAC	۳۵۳
rs1018381-A	CCGGTGATTCAACAGCA	AATTTCTCTTGCGCTCAGGT	٤۱۱
rs2619538-T	GCACAAGTACAGGCGCT	TCCCCCAGCTACAAGCTAAG	۱۵۱
rs2619538-A	AGTAGCACAAGTACAGGCCCA	TCCCCCAGCTACAAGCTAAG	۱۵۱
rs2619522-C	CGCCAGGCCTTATTTTCATA	GAAGCAGTGAGTGAGAGCTGATAG	۵۲۸
rs2619522-A	CTCTACCATTGGTCACCTGGA	CAGCAAGTAGAGGGGAGGAG	۸۸
rs2743852-G	CCCCCTTAAAAAGCCCTAAA	GAGAAAAGTTTGTGAAAACACCAC	۱۸۰
rs2743852-C	GAAGGCACCATCCTCTTTCA	GAGAAAAGTTTGTGAAAACACCAG	۳۷۷

Archive of SID
www.SID.ir

درصد فراوانی ژنوتیپ‌های AA، TA و TT در rs2619538 در کلیه افراد مطالعه به‌ترتیب ٦٦ درصد، ٣٣ درصد و ٠ درصد بود. این پلی‌مورفیسم با P حدود ٠/٠٩ از لحاظ آماری در ارتباط با اختلال دوقطبی با آزمون chi^2 غیر معنی‌دار محاسبه شد. همچنین همان‌طور که در جدول ٤ آمده است، این وضعیت برای سه پلی مورفیسم دیگر rs2743852، rs1018381 و rs2619522 نیز مشاهده می‌شود.





شکل ١ الکتروفورگرام لوله‌های Multiplex Allele-Specific PCR: اندازهٔ باندها براساس اندازهٔ آمپلیکون تبدیل به محصول PCR مورد انتظار است که اندازه و توالی آن‌ها در جدول ٣ قابل مشاهده است. باندهای بالای ٧٠٠ جفت‌باز بی‌معنی است. از راست به چپ به‌ترتیب ستون‌های اول تا سوم نمونه‌های افراد کنترل و نمونه‌های چهارم و پنجم مربوط به دو فرد بیمار است. نردبان (M) از نوع ١٠٠ جفت‌باز بوده و باند پر رنگ ٥٠٠ جفت‌باز را نشان می‌دهد. آلل‌های مربوط به باندها در بالای هر باند درج شده است.

جدول ٤ فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌ها در گروه‌های بیمار و کنترل به همراه اعداد مورد انتظار از معادلهٔ هاردی- واینبرگ: در قسمت آزمون هاردی- واینبرگ P کمتر از ٠/٠٥ نشان دهندهٔ برقرار نبودن معادلهٔ هاردی- واینبرگ است.

ژنوتیپ‌ها						آزمون معادلهٔ هاردی- واینبرگ			مقادیر مورد انتظار از معادلهٔ هاردی- واینبرگ	
موارد دوقطبی ١			موارد شاهد			آلل‌ها ١/٢	موقعیت روی کروموزوم ٦	پلی‌مورفیسم		
٢٢	١٢	١١	٢٢	١٢	١١					
٠	١١	٣٤	٠	٣٢	٥٠					
٠/٦٧	٩/٦٦	٣٤/٦٧	٣/١٢	٢٥/٧٥	٥٣/١٢	A/T	١٥٦٦٥٢٠٩	rs2619538	(٠/٠٢١)	Chi^2 (P)
٢/٧٦ (٠/٠٩٦٧)										
٤٣	٠	٠	٧٧	٤	١					
٠	٠	٠	٧٦/١١	٥/٧٨	٠/١١	C/G	١٥٦٦٥٢٠٩	rs2743852	(٠/٠٠٠٣)	Chi^2 (P)
٢/٤٥ (٠/١١٧)										
٣٧	٦	١	٦٧	١٣	١					
٣٦/٣٦	٧/٢٧	٠/٣٦	٦٦/٦٩	١٣/٦١	٠/٦٩	C/T	١٥٦٥٧٠٧٠	rs1018381	(٠/٣١٣)	Chi^2 (P)
٠/٠ (٠/٩٦٦)										
٢	١٣	٢٨	١	٢٤	٥٧					
٠/٦٨	١٣/٦٤	٢٧/٦٨	٢/٠٦	٢١/٨٨	٥٨/٦	G/T	١٥٦٥٧٠٧٠	rs2619522	(٠/٦٦١)	Chi^2 (P)
٠/٦٣ (٠/٤٢٦)										

Archive of

www.SID.ir

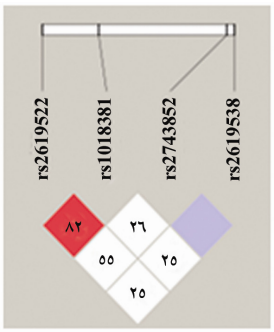
جدول ۵ توزیع آللی در پلی‌مورفیسم‌ها در بیماران دوقطبی ۱

پلی‌مورفیسم	آلل	شاهد (درصد)	اختلال دوقطبی (درصد)	Chi^2(p)
rs2619538	A/T	(۶۰/۵) / (۳۹/۵)	(۸۷/۸) / (۱۲/۲)	۰/۱۳۸
rs2743852	C/G	(۱/۲) / (۹۸/۸)	(۱۰۰) / (۰)	۰/۱۲۲
rs1018381	C/T	(۱۷/۳) / (۸۲/۷)	(۹/۱) / (۹۰/۹)	۰/۹۶۴
rs2619522	G/T	(۶۹/۱) / (۳۰/۹)	(۸۰/۲) / (۱۹/۸)	۰/۴۳۶

از آنالیز ارتباط آلل‌ها با اختلال دوقطبی ۱ که نتایج آن در جدول ۵ آمده است نیز با آزمون chi^2 نتایج آماری معنی‌داری حاصل نشد. در بررسی هاپلوتیپ‌ها نیز فرکانس هیچ‌یک از هاپلوتیپ‌های شبیه‌سازی شده ارتباط معنی‌دار آماری با ایجاد حساسیت یا مقاومت با اختلال نشان نداد. از بین این هاپلوتیپ‌های شبیه‌سازی شده چهار هاپلوتیپ با بیشترین معنی‌داری در جدول ۶ آمده‌است. در ادامه نیز نقشهٔ هاپلوتیپی بر اساس پلی‌مورفیسم‌های مشاهده شده در جمعیت ایرانی بررسی شده توسط نرم‌افزار Haploview ترسیم شد (شکل ۲).

جدول ۶ هاپلوتیپ‌های مؤثرتر ژن دیسبیندین: آلل‌های پلی‌مورفیسم‌های به‌ترتیب از راست به چپ rs2619538، rs2743852، rs1018381 و rs2619522

هاپلوتیپ	فرکانس		آنالیز
	شاهد	بیمار	P-value
G-C-C-T	۰/۰۰۳۷	۰/۰۴۴۴	۰/۷۵۷۸
G-T-G-T	۰/۰۲۵۳	۰/۰۲۵۳	۰/۹۱۶۷
T-T-C-T	۰/۱۲۱۳	۰/۰۱۶۷	۰/۹۹۹۴
T-T-G-A	۰/۰۲۰۱	۰/۲۰۹۵	۰/۶۷



شکل ۲ نقشه هاپلوتیپی مشاهده شده در ژنوتیپ‌های نمونه‌های ۱۲۴ فرد ایرانی بررسی شده: رنگ قرمز نشان دهندهٔ ناتعادل پیوستگی (Linkage Disequilibrium) بین دو پلی‌مورفیسم rs1018381 و rs2619522 است.

بحث

از سال ۲۰۰۱ که دیسبیندین مورد توجه پژوهشگران قرارگرفت، پژوهش‌های متعدد و گاهی با نتایج ناهماهنگ در مورد اثر پلی‌مورفیسم‌های ژن دیسبیندین در ایجاد استعداد ابتلا به اسکیزوفرنیا مطرح شده است. در متاآنالیزی که لی (Li) و همکارانش [۸] روی هشت مطالعه قابل بررسی (شش مطالعهٔ مورد- شاهدی [۲۵-۳۰] و دو مطالعهٔ آزمون عدم تعادل انتقالی یا TDT (Transmission Disequilibrium Test) [۱۰، ۳۱]) انجام دادند، از پلی‌مورفیسم‌های اصلی این ژن که در مطالعات مختلف مطرح شده بودند پنج پلی‌مورفیسم از هشت پلی‌مورفیسم مطالعه شده در پژوهش‌ها را به شکل معنی‌داری مرتبط شناختند. در سال ۲۰۰۸ آلن (Allen) و همکارانش در متاآنالیزی روی ژنوتیپ دیسبیندین در ۲۶۹۶ بیمار اسکیزوفرن قفقازی در مقابل ۲۸۴۹ فرد کنترل اثر معنی‌دار خطر احتمالی ۱/۲۳ پلی‌مورفیسم rs1011313 را در ایجاد استعداد ابتلا به این اختلال دریافتند [۳۲]. بر اساس راهنمای شواهد تجمعی

Archive of SID
www.SID.ir

ونیز، نتیجهٔ همبستگی ژن دیسبیندین با اختلال اسکیزوفرنیا از لحاظ اعتبار اپیدمیولوژی «قوی» تلقی می‌شود [۹]. همچنین در سال ۲۰۱۲ علیزاده و همکاران در یک جمعیت ایرانی با ۱۱۵ بیمار غیرخویش و همین تعداد فرد سالم، با انجام مطالعه مورد شاهدی اثر پلی‌مورفیسم‌های ژن دیسبیندین را در جمعیت ایرانی در اختلال اسکیزوفرنیا بررسی کردند که در آن تنها رابطهٔ یکی از پلی‌مورفیسم‌ها با اسکیزوفرنیا از لحاظ آماری تأیید شد [۳۳].

در مطالعات ژن دیسبیندین در اختلال دوقطبی، چند مطالعه روی دست‌کم دو تنوع جمعیتی صورت پذیرفته است. در حداقل سه جمعیت قفقازی و دو جمعیت کره‌ای پلی‌مورفیسم‌هایی مرتبط با اختلال دوقطبی یافت شده‌است. در اولین مطالعهٔ ژنوتیپ‌های دیسبیندین در بیماران اختلال دوقطبی، رِی‌بولد (Raybould) و همکارانش ۷۲۶ بیمار اختلال دوقطبی ۱، بر اساس معیارهای DSM-IV، با اصالت بریتانیایی را از نظر پلی‌مورفیسم‌ها بررسی کردند [۱۱]. در ادامه برین (Breen) و همکارانش در سال ۲۰۰۶ ژنوتیپ‌های دیسبیندین را در ۲۱۳ بیمار اختلال دوقطبی بررسی کردند [۱۲]. در جمعیت کره‌ای که براساس HapMap توزیع فراوانی آللی مشابه جمعیت چینی هان گزارش شده است [۳٤]، دو مطالعهٔ مستقل به بررسی ژنوتیپ‌های دیسبیندین در بیماران اختلال دوقطبی پرداخته‌اند؛ در سال ۲۰۰۷ جو (Joo) و همکارانش در پژوهشی با مطالعهٔ ژنوتیپ‌های ۱٦۳ بیمار اختلال دوقطبی و ۳۵۰ کنترل بر اساس معیارهای DSM-IV، دو پلی‌مورفیسم rs2619538 و rs2619522 را بررسی کردند [۳٤]. در همان سال پای (Pae) و همکارانش در جمعیت دیگری از بیماران اختلال دوقطبی کره‌ای به همین مطالعه پرداختند [۱۳]. بار دیگر گِی‌سینا (Gaysina) و همکاران در سال ۲۰۰۸ به مطالعهٔ تغییرات ژن دیسبیندین در بیماران اختلال دوقطبی ۱ در جمعیت بریتانیایی پرداختند [۱۵]. به علاوه؛ یون (Yun) و همکارانش در سال ۲۰۰۸ از عدم ارتباط معنی‌دار درمان‌های ضدمانیا با ژنوتیپ‌های rs3213207، rs1011313، rs2005976 و rs2619522 که قبلا ارتباطشان با اختلال دوقطبی مشاهده شده بود، خبر دادند [۳۵].

در مطالعهٔ رِی‌بولد و همکارانش ارتباط پلی‌مورفیسم‌های rs2619539، rs3213207 و rs2619538 با اختلال دوقطبی بررسی شد که در آن پلی‌مورفیسم rs2619538 با زیرگروه سایکوتیک این بیماران یک ارتباط معنی‌دار آماری نشان‌داد (P=۰/۰۰۳). در حالی‌که مطالعهٔ حاضر بین این پلی‌مورفیسم و اختلال رابطهٔ معنی‌داری نشان نداد (P=۰/۱۳۸). البته می‌توان دسته‌بندی کردن بیماران را برمبنای سایکوز عامل مهمی در این ناهمخوانی به حساب آورد [۱۱]. بسیاری از متخصصان در این زمینه معتقدند که دسته‌بندی این بیماران براساس جزئیات، احتمال یافتن ارتباط معنی‌دار را افزایش می‌دهد [۳٦]. برخلاف یافته‌های رِی‌بولد و مطابق با یافته‌های بررسی حاضر، برین و همکاران رابطهٔ معنی‌داری (P>۰/۰۵) بین rs2619538 و اختلال دوقطبی مشاهده نکردند. ولی آنان یک هاپلوتیپ ۵ پلی‌مورفیسمی را مرتبط یافتند که rs2619522 می‌توانست به‌عنوان پلی‌مورفیسم نشان آن به‌کار رود [۱۲]. این پلی‌مورفیسم در مطالعهٔ جو و همکاران در جمعیت کره‌ای با اختلال دوقطبی ۱ نیز مرتبط یافته شد (P=۰/۰۱٤) در حالی‌که رابطهٔ مشاهده شدهٔ این پلی مورفیسم با بیماری در مطالعهٔ حاضر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (P=۰/٤۳٦). در مطالعهٔ دیگری پای و همکاران روی ۱۵۱ بیمار دوقطبی و ٤۷۸ فرد شاهد سه پلی‌مورفیسم rs2005976، rs760761 و rs2619522 با آلل‌های به‌ترتیب A-T-G یک اثر محافظتی نشان دادند (P کمتر از ۰/۰۰۰۰٦) در این مطالعه نیز rs2619522 به‌عنوان پلی‌مورفیسم نشان (Tag SNP) از لحاظ آماری معنی‌دار دیده شد در حالی‌که خود به تنهایی خصوصیات محافظتی یا خطرزایی معنی‌دار آماری را نشان نداد. این مشاهده منطبق بر نتایج بررسی حاضر بود که رابطهٔ معنی‌دار آماری بین این پلی‌مورفیسم و اختلال دوقطبی دیده نشد (P=۰/٤۳٦) [۱۳]. در

Archive of SID
www.SID.ir

رابطه با تفاوت در گزارش‌های ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های دیسبیندین و اختلال دو قطبی می‌توان به چند دلیل احتمالی اشاره نمود. به‌طور کلی گزارش شده است که آلل‌های مرتبط با این اختلالات در نتایج مطالعات مختلف تفاوت دارد. یک توضیح بالقوه برای تفاوت‌های مشاهده شده این است که تا به امروز طراحی اکثریتِ مطالعاتِ ارتباط‌سنجی، احتمال یافتن پلی‌مورفیسم‌های دارای نقش مستقیم بیماری‌زایی را که در عملکرد دیسبیندین اثر داشته باشد، کاهش می‌دهد. مطالعات اصلی، پلی‌مورفیسم‌ها را از میان پایگاه‌های اطلاعاتی عمومی با فرض داشتن ناتعادل پیوستگی (LD) کافی با واریان‌های عملکردی (Functional Variants) انتخاب نموده‌است تا بتواند یک نتیجه معنی‌دار برای ارتباط بگیرد. اکثر مطالعات تکرارپذیری نیز اقدام به شناسایی این واریان‌های عملکردی ننموده‌است. بنابراین این مطالعات نیز بر این فرض تکیه کرده‌است که در نمونه‌هایشان پلی‌مورفیسم‌های مورد بررسی با واریان‌های عملکردی در پیوستگی‌اند. با این حال یک مطالعه که برای شناسایی واریان‌های سببی (Causal Variants) دیسبیندین تلاش نمود، با غربالگریِ تمام اگزون‌ها و پروموترهای مشهور، برای تعیین پلی‌مورفیسم‌ها دست به روشی مستقیم زد. حتی در آن مطالعه نیز آنالیز هاپلوتیپیک منجر به ارتباط آماری معنی‌دارتر نسبت به تک نشانگرها شد که باز هم نشان می‌دهد انواع سببیِ حقیقی هنوز مشخص نشده‌است [۳۰].

در نتیجه یکی از پدیده‌هایی که بیشترین توضیحِ احتمالی را در مورد اختلاف بین نتایج مطالعات و همچنین عدم ارتباط در این مطالعه دارد ناهمگونی آللی(Allelic Heterogeneity) است که درآن چندین متغیرِ ایجاد کنندهٔ خطر در جایگاه دیسبیندین وجود دارد. در نهایت با این‌که این مطالعه با این ابعاد توانسته است به شکل معنی‌داری ارتباط این پلی‌مورفیسم‌ها و اختلال دوقطبی را بررسی کند، به علت محدودیت‌ها تعداد نمونه‌های بررسی شده نمی‌تواند پدیدهٔ لایه‌بندی جمعیتی را رد کند. لایه‌بندی جمعیتی نیز می‌تواند از عوامل بالقوهٔ ناهمخوانی در نتایج مطالعات ژنوتیپی باشد. برای ردِ لایه‌بندی جمعیتی به مطالعات بزرگ چند مرکزی با شرکت چند هزار مورد و شاهد نیاز است که از امکانات و افق این مجموعه خارج بوده است.

لازم به ذکر است که درجه همبستگی بین پلی‌مورفیسم‌ها بسیار وابسته به جمعیتِ مورد مطالعه است. به‌علاوه اندازه اثر یک متغیر خاص می‌تواند در بین جمعیت‌های مختلف متفاوت باشد. اختلافات بالقوه در معماری ژنتیکی یک نمونه جمعیتی احتمالاً می‌تواند الگوهای ارتباطی مشاهده شده را توضیح دهد. در مورد اختلاف در هاپلوتیپ‌های مشاهده شده نیز می‌توان به فرضیه‌هایی از این دست اشاره نمود. مطالعهٔ ماتسودی [۷] که با استفاده از مطالعات قبلی برای ژنوتیپ‌های مؤثر در اسکیزوفرنیا یک نقشهٔ مرجع با تراکم بالا تصنیف کرد نشان می‌دهد که هاپلوتیپ‌های مرتبط گزارش شده در مطالعات منتشر شده در معرفی یک واریانِ سببیِ مشترک مؤثر در لوکوس دیسبیندین ناهمخوانند [۲۶، ۲۷، ۳۰، ۳۱، ۳۷] و هاپلوتیپِ مرتبطِ متفاوتی را نسبت به هاپلوتیپی که در مطالعات ابتدایی گزارش شده است، معرفی می‌نماید [۳۸، ۳۹]. احتمال دیگر این است که یک آلل تکی مستعد کننده وجود دارد که هنوز مشخص نشده است و روی تنوع قابل توجهی از هاپلوتیپ‌ها حتی در جمعیت‌های مشابه، حمل می‌شود [۴۰]. در نهایت بسیاری از محققین این رشته طبقه‌بندی قدیمی و کلی اختلال دوقطبی را عامل ناهمخوانی مطالعات ارتباط یا حتی نیافتن ارتباط با بسیاری از ژن‌ها می‌دانند [۲]. به عبارت دیگر؛ این پژوهشگران اختلال دوقطبی را مجموعهٔ متنوعی از فنوتیپ‌های روانی می‌دانند که ناهمگنیِ آن‌ها مانع از مرتبط یافتن‌شان با ژنوتیپ‌های خاص می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از رساله دکتری تخصصی رشته ژنتیک

Archive of SID
www.SID.ir

پزشکی دانشکده علوم پزشکی است و با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس به انجام رسیده است.

منابع

[1] Organisation mondiale de la santé. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992. Available at: http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf

[2] Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet 2013; 381(9878): 1654-62.

[3] Di Pietro SM, Falcón-Pérez JM, Tenza D, Setty SR, Marks MS, Raposo G, Dell'Angelica EC. BLOC-1 interacts with BLOC-2 and the AP-3 complex to facilitate protein trafficking on endosomes. Mol Biol Cell 2006; 17(9): 4027-38.

[4] Papaleo F, Weinberger DR. Dysbindin and Schizophrenia: it's dopamine and glutamate all over again. Biol Psychiatry 2011; 69(1): 2-4.

[5] Gaysina D, Cohen S, Chow PC, Martucci L, Tozzi F, Perry J, Muglia P, Craig IW, McGuffin P, Farmer A. P.1.15 Association of dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) in a bipolar case-control study (BACCS). European Neuropsychopharmacology 2008; 18(Suppl 1): s13-s14.

[6] Gornick MC, Addington AM, Sporn A, Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, Gochman P, Ordonez A, Balkissoon R, Vakkalanka R, Weinberger DR, Rapoport JL, Straub RE. 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(6): 831-8.

[7] Mutsuddi M, Morris DW, Waggoner SG, Daly MJ, Scolnick EM, Sklar P. Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia. Am J Hum Genet 2006; 79(5): 903-9.

[8] Li D, He L. Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res 2007; 96(1-3): 112-8.

[9] Ioannidis JPA, Boffetta P, Little J, O'Brien TR, Uitterlinden AG, Vineis P, Balding DJ, Chokkalingam A, Dolan SM, Flanders WD, Higgins JPT, McCarthy MI, McDermott DH, Page GP, Rebbeck TR, Seminara D, Khoury MJ. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines. International Journal of Epidemiology 2008; 37(1): 120-32.

[10] Tang JX, Zhou J, Fan JB, Li XW, Shi YY, Gu NF, Feng GY, Xing YL, Shi JG, He L. Family-based association study of DTNBP1 in 6p22.3 and schizophrenia. Mol Psychiatry 2003; 8(8): 717-8.

[11] Raybould R, Green EK, MacGregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, Caesar S, Nikolov I, Williams N, Jones L, O'Donovan

Archive of SID

www.SID.ir

MC, Owen MJ, Jones I, Kirov G, Craddock N. Bipolar disorder and polymorphisms in the dysbindin gene (DTNBP1). Biol Psychiatry 2005; 57(7): 696-701.

[12] Breen G, Prata D, Osborne S, Munro J, Sinclair M, Li T, Staddon S, Dempster D, Sainz R, Arroyo B, Kerwin RW, St Clair D, Collier D. Association of the dysbindin gene with bipolar affective disorder. Am J Psychiatry 2006; 163(9): 1636-8.

[13] Pae CU, Serretti A, Mandelli L, Yu HS, Patkar AA, Lee CU, Lee SJ, Jun TY, Lee C, Paik IH, Kim JJ. Effect of 5-haplotype of dysbindin gene (DTNBP1) polymorphisms for the susceptibility to bipolar I disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2007; 144B(5): 701-3.

[14] Joo EJ, Lee KY, Jeong SH, Chang JS, Ahn YM, Koo YJ, Kim YS. Dysbindin gene variants are associated with bipolar I disorder in a Korean population. Neurosci Lett 2007; 418(3): 272-5.

[15] Gaysina D, Cohen-Woods S, Chow PC, Martucci L, Schosser A, Ball HA, Tozzi F, Perry J, Muglia P, Craig IW, McGuffin P, Farmer A. Association of the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) in a bipolar case-control study (BACCS). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009; 150B(6): 836-44.

[16] Domschke K, Lawford B, Young R, Voisey J, Morris CP, Roehrs T, Hohoff C, Birosova E, Arolt V, Baune BT. Dysbindin (DTNBP1)--a role in psychotic depression? J Psychiatr Res 2011; 45(5): 588-95.

[17] Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo 31P and 7Li magnetic resonance spectroscopy. J Affect Disord 1993; 27(1): 53-9.

[18] Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis. Biol Psychiatry 2008; 63(2): 191-6.

[19] DeRosse P, Funke B, Burdick KE, Lencz T, Ekholm JM, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK. Dysbindin genotype and negative symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry 2006; 163(3): 532-4.

[20] American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th edition., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. 943 p.

[21] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV® Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet. New York: American Psychiatric Publishing, 2012; p: 90.

[22] Gaudet M, Fara A-G, Beritognolo I, Sabatti M. Allele-Specific PCR in SNP Genotyping. In: Komar AA, editor. Single Nucleotide Polymorphisms. Totowa, NJ: Humana Press, 2009: p: 415-24.

[23] Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, Smith JC, Markham AF. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). Nucleic Acids Res

Archive of SID

www.SID.ir

1989; 17(7): 2503-16.

[24] Kaplinski L, Andreson R, Puurand T, Remm M. MultiPLX: automatic grouping and evaluation of PCR primers. Bioinformatics 2005; 21(8): 1701-2.

[25] Morris DW, McGhee KA, Schwaiger S, Scully P, Quinn J, Meagher D, Waddington JL, Gill M, Corvin AP. No evidence for association of the dysbindin gene [DTNBP1] with schizophrenia in an Irish population-based study. Schizophr Res 2003; 60(2-3): 167-72.

[26] Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S, Becker T, Freudenberg J, Jönsson EG, Mattila-Evenden M, Sedvall GC, Czerski PM, Kapelski P, Hauser J, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S. The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. Am J Hum Genet 2003; 73(6): 1438-43.

[27] Funke B, Finn CT, Plocik AM, Lake S, DeRosse P, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. Am J Hum Genet 2004; 75(5): 891-8.

[28] Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. Hum Mol Genet 2004; 13(21): 2699-708.

[29] Li T, Zhang F, Liu X, Sun X, Sham PC, Crombie C, Ma X, Wang Q, Meng H, Deng W, Yates P, Hu X, Walker N, Murray RM, St Clair D, Collier DA. Identifying potential risk haplotypes for schizophrenia at the DTNBP1 locus in Han Chinese and Scottish populations. Mol Psychiatry 2005; 10(11): 1037-44.

[30] Williams NM, Preece A, Morris DW, Spurlock G, Bray NJ, Stephens M, Norton N, Williams H, Clement M, Dwyer S, Curran C, Wilkinson J, Moskvina V, Waddington JL, Gill M, Corvin AP, Zammit S, Kirov G, Owen MJ, O'Donovan MC. Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1). Arch Gen Psychiatry 2004; 61(4): 336-44.

[31] Kirov G, Ivanov D, Williams NM, Preece A, Nikolov I, Milev R, Koleva S, Dimitrova A, Toncheva D, O'Donovan MC, Owen MJ. Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria. Biol Psychiatry 2004; 55(10): 971-5.

[32] Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nat Genet 2008; 40(7): 827-34.

[33] Alizadeh F, Tabatabaiefar MA, Ghadiri M, Yekaninejad MS, Jalilian N, Noori-Daloii MR. Association of P1635 and P1655 polymorphisms in dysbindin (DTNBP1) gene with schizophrenia. Acta Neuropsychiatrica 2012; 24(3): 155-9.

[34] Joo EJ, Lee KY, Jeong SH, Ahn YM, Koo YJ,

Archive of SID

www.SID.ir

Kim YS. The dysbindin gene (DTNBP1) and schizophrenia: no support for an association in the Korean population. Neurosci Lett 2006; 407(2): 101-6.

[35] Yun DH, Pae CU, Drago A, Mandelli L, De Ronchi D, Patkar AA, Paik IH, Serretti A, Kim JJ. Effect of the dysbindin gene on antimanic agents in patients with bipolar I disorder. Psychiatry Investig 2008; 5(2): 102-5.

[36] Cardno AG, Sham PC, Murray RM, McGuffin P. Twin study of symptom dimensions in psychoses. Br J Psychiatry 2001; 179: 39-45.

[37] Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Lerer B, Rietschel M, Trixler M, Maier W, Wildenauer DB. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. Am J Hum Genet 2003; 72(1): 185-90.

[38] Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. 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(2): 337-48.

[39] van den Oord EJ, Sullivan PF, Jiang Y, Walsh D, O'Neill FA, Kendler KS, Riley BP. Identification of a high-risk haplotype for the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene in the Irish study of high-density schizophrenia families. Mol Psychiatry 2003; 8(5): 499-510.

[40] Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? Trends Genet 2005; 21(9): 518-25.

Archive of SID

www.SID.ir