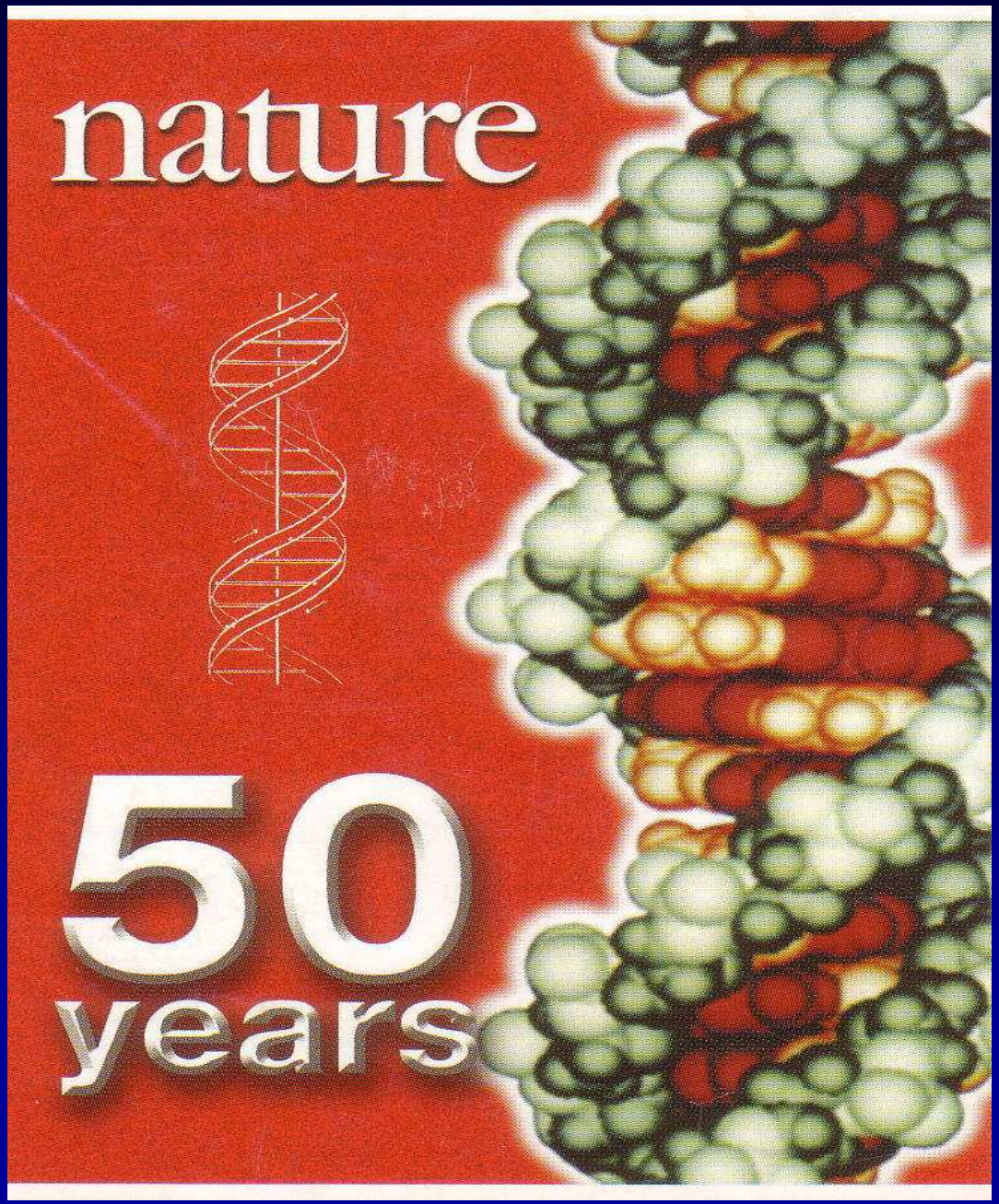
Η Γενετική στις Ψυχικές Διαταραχές

Γιώργος Ν. Παπαδημητρίου
Καθηγητής Ψυχιατρικής


nature
50
years

Μελέτη γενετικής συμμετοχής

Κλινικές μελέτες

Οικογενειών

Διδύμων

Υιοθετημένων

Μοριακές μελέτες

Σύνδεσης

Συσχέτισης / συνδυασμού

Επιλεγμένων γονιδίων

Ολοκλήρου του γονιδιώματος

Εκδήλωση ψυχικής διαταραχής

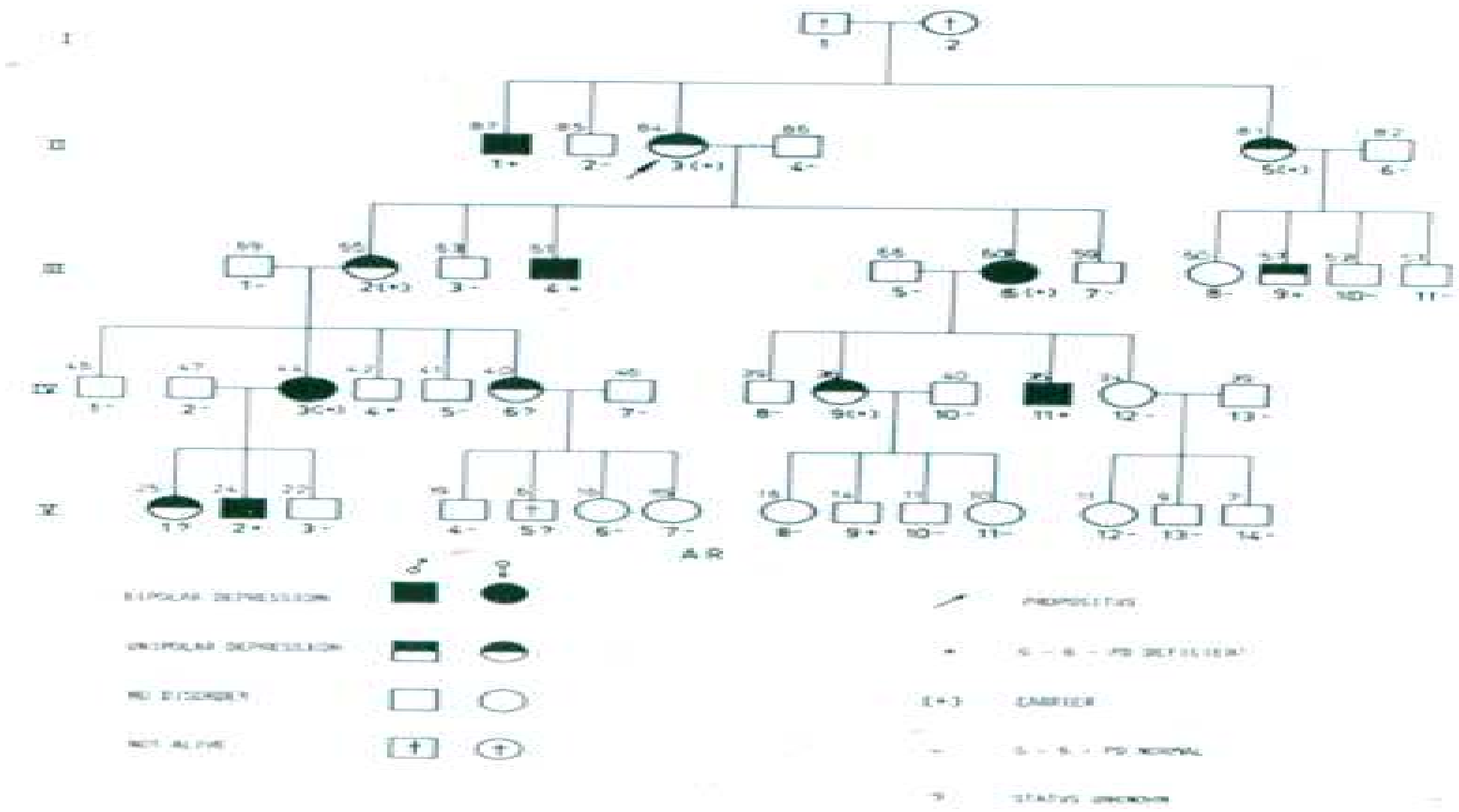
- **οικογενής (familial):** περισσότερα από ένα άτομα νοσούν στην πυρηνική οικογένεια

- **σποραδική (sporadic):** η νόσος δεν εκδηλώνεται στις διάφορες γενεές και μόνο ένα ή δυο άτομα, συχνά σε απόσταση στο γενεόγραμμα, νοσούν

Στις οικογένειες με σποραδικές περιπτώσεις, ο κίνδυνος νόσησης άλλου μέλους της οικογένειας είναι ελάχιστα υψηλότερος από τον αντίστοιχο κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό.

Μέθοδοι συλλογής πληροφοριών

- μελέτη οικογενειακού ιστορικού
- μελέτη οικογένειας
- ιατρικές υπηρεσίες
- τηλεφωνική επικοινωνία



Pedigree AR: G-6-PD Deficiency and Affective Illness

Κίνδυνος νόσησης ανάλογα με το ποιος συγγενής πάσχει από μείζονα ψυχιατρική διαταραχή (σχιζοφρένεια και διπολική συναισθηματική διαταραχή)

Μονοζυγωτικός δίδυμος	40-70%
Δύο γονείς	40-60%
Ένας γονέας ή αδελφός	8-15%
Παππούς, θείος, ετεροθαλής αδελφός	3-4%
Πρώτα ξαδέλφια	2-3%
Συχνότητα στον γενικό πληθυσμό	1-2%

Συμφωνία (%) για την εκδήλωση ψυχικών διαταραχών σε μονοζυγωτικούς (MZ) και διζυγωτικούς (ΔΖ) διδύμους

Ψυχοπαθολογία	MZ	ΔΖ
Σχιζοφρένεια	49	15
Διπολική διαταραχή	70	20
Μονοπολική διαταραχή	54*	24
Διαταραχή πανικού	24	11
Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή	33	7
Διαταραχή γενικευμένου άγχους	21	13
Φοβίες	25	15
Σωματόμορφες διαταραχές	29	10

* Με εκδήλωση τριών ή περισσοτέρων καταθλιπτικών επεισοδίων. Για λιγότερα καταθλιπτικά επεισόδια ~33%.

Μελέτη γενετικού συνδυασμού του γονιδίου PLA2 (12q23-24.1) στην μονοπολική κατάθλιψη

(Papadimitriou, Dikeos et al., Psychiatric Genetics 2003, 13:211-220)

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

	Patients with Unipolar Disorder (n of patients with >3 MDE in parenthesis)			Normal Subjects		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Population:						
Belgian	18 (10)	35 (23)	53 (33)	32	41	73
Bulgarian	12 (5)	34 (22)	46 (27)	23	79	102
Croatian	8 (8)	32 (25)	40 (33)	30	67	97
German	10 (3)	29 (14)	39 (17)	128	73	201
Greek	25 (9)	45 (13)	70 (22)	27	21	48
Italian	21 (10)	52 (22)	73 (32)	48	35	83
Total	94 (45)	227 (119)	321 (164)	288	316	604

Μελέτη γενετικού συνδυασμού του γονιδίου PLA2 (12q23-24.1) στην μονοπολική κατάθλιψη

(Papadimitriou, Dikeos et al., Psychiatric Genetics 2003, 13:211-220)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Allele number	Length in Base-pairs	Allele frequencies (%)		
		Controls (n=604)	All UP (n=321)	UP >3 MDE (n=164)
1	143	0.3	0.5	0.6
2	140	7.9	7.2	6.4
3	137	15.8	15.1	15.9
4	134	14.6	14.5	12.2
5	131	2.9	2.3	0.9
6	128	14.1	13.2	12.8
7	125	43.5	46.4	50.9*
8	122	0.9	0.8	0.3
Total		100.0	100.0	100.0

* p=0.009 (after controlling for population group and gender, 0.036 after Bonferroni correction for multiple testing)

Μελέτη γενετικού συνδυασμού του γονιδίου DRD3 (3q13.3) στις συναισθηματικές διαταραχές

(Dikeos, Papadimitriou et al., Psychiatric Genetics 1999, 9:189-195)

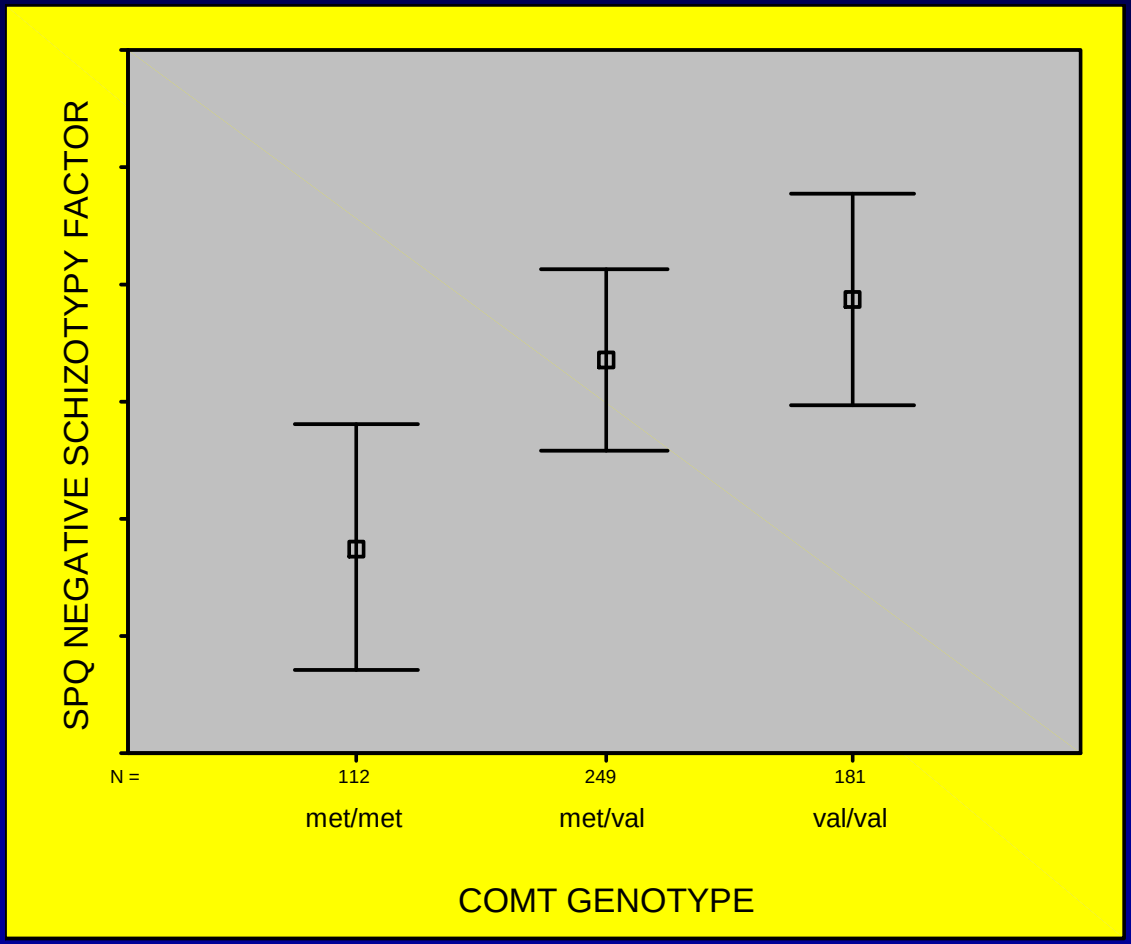
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

		N (%)						
		BP (n=47)		UP (n=36)		Controls (n=47)		
Αλληλόμορφα :	1	64	(68.1)	37	(51.4)	66	(70.2)	
	2	30	(31.9)	35	(48.6)	28	(29.8)	χ^2=7.24, d.f.=2, p=0.03*
Γονότυποι :	1-1	24	(51.1)	9	(25.0)	23	(48.9)	
	1-2	16	(34.0)	19	(52.8)	20	(42.6)	
	2-2	7	(14.9)	8	(22.2)	4	(8.5)	χ^2=8.12, d.f.=4, p=0.09**

*** UP vs. Controls: p=0.016 (Fisher's exact test); BP vs. Controls: not significant**

**** UP vs. Controls: χ2=6.052, d.f.=2, p=0.049; BP vs. Controls: not significant**

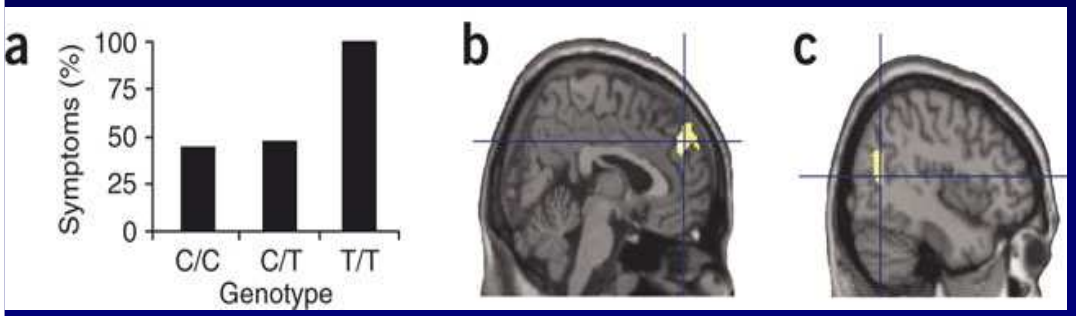
COMT GENOTYPE EFFECT ON NEGATIVE SCHIZOTYPY: ASPIS

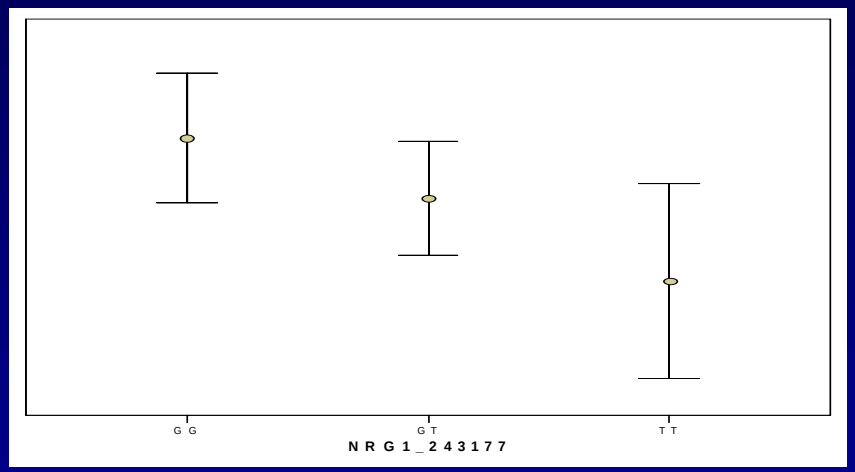


- **Young conscripts (n=542) with lower level of dopamine transmission in PFC, score significantly higher on “negative” schizotypal items, related to social isolation and indifference for social contact.**

Nikos Stefanis et al. 2004 Biol. Psychiatry

Neuregulin-1: SNP8NRG243177 (T/T) impacts on prefrontal brain function (n= 1355)



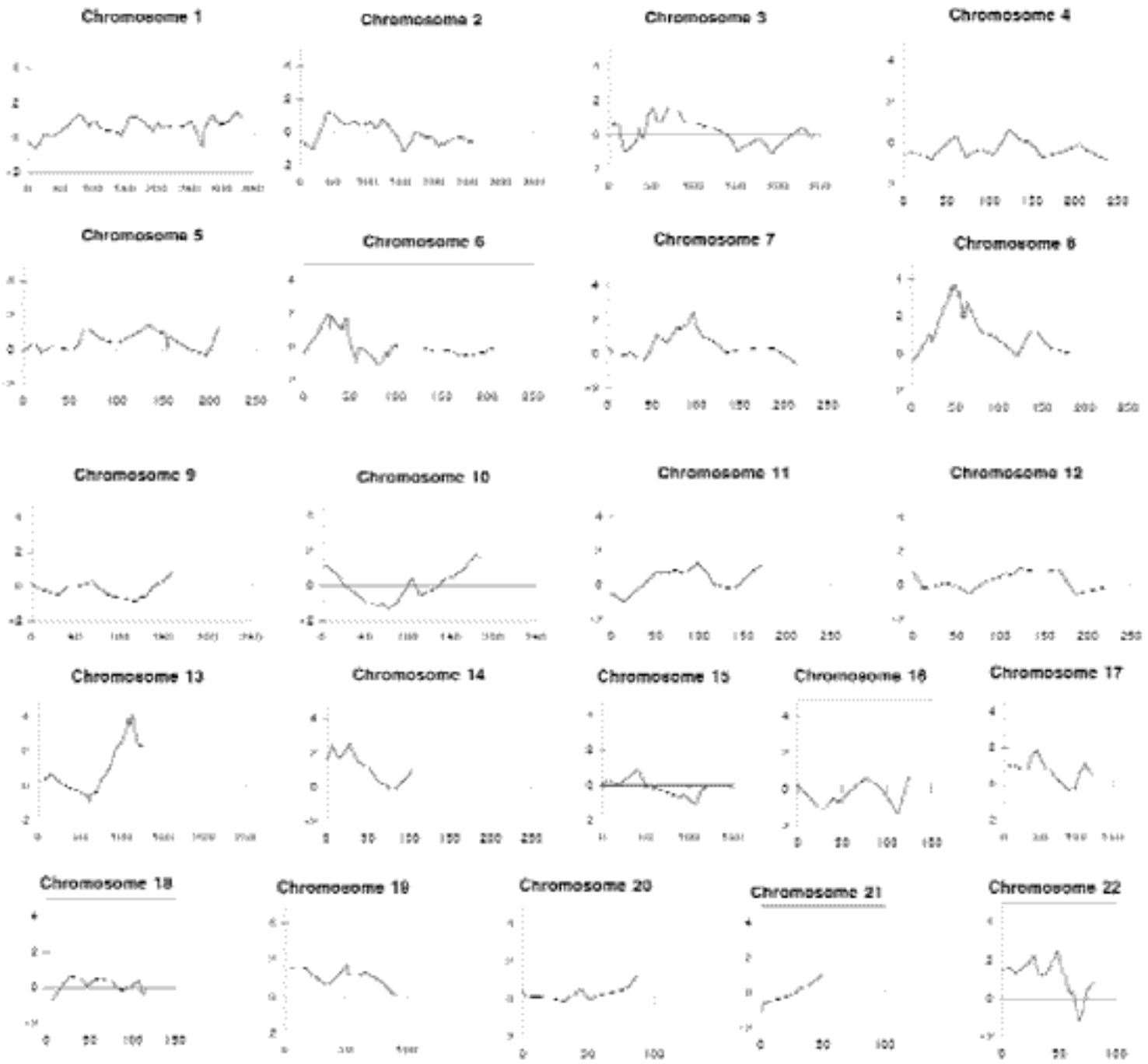


TT genotype : significantly decreased activity in the <u>medial prefrontal cortex</u> compared with the C/C genotype

TT genotype : significantly decreased <u>spatial working memory</u> capacity compared with the C/C genotype

Hall et al Nature Genetics 2006

Nikos Stefanis et al Biol. Psych. 2007

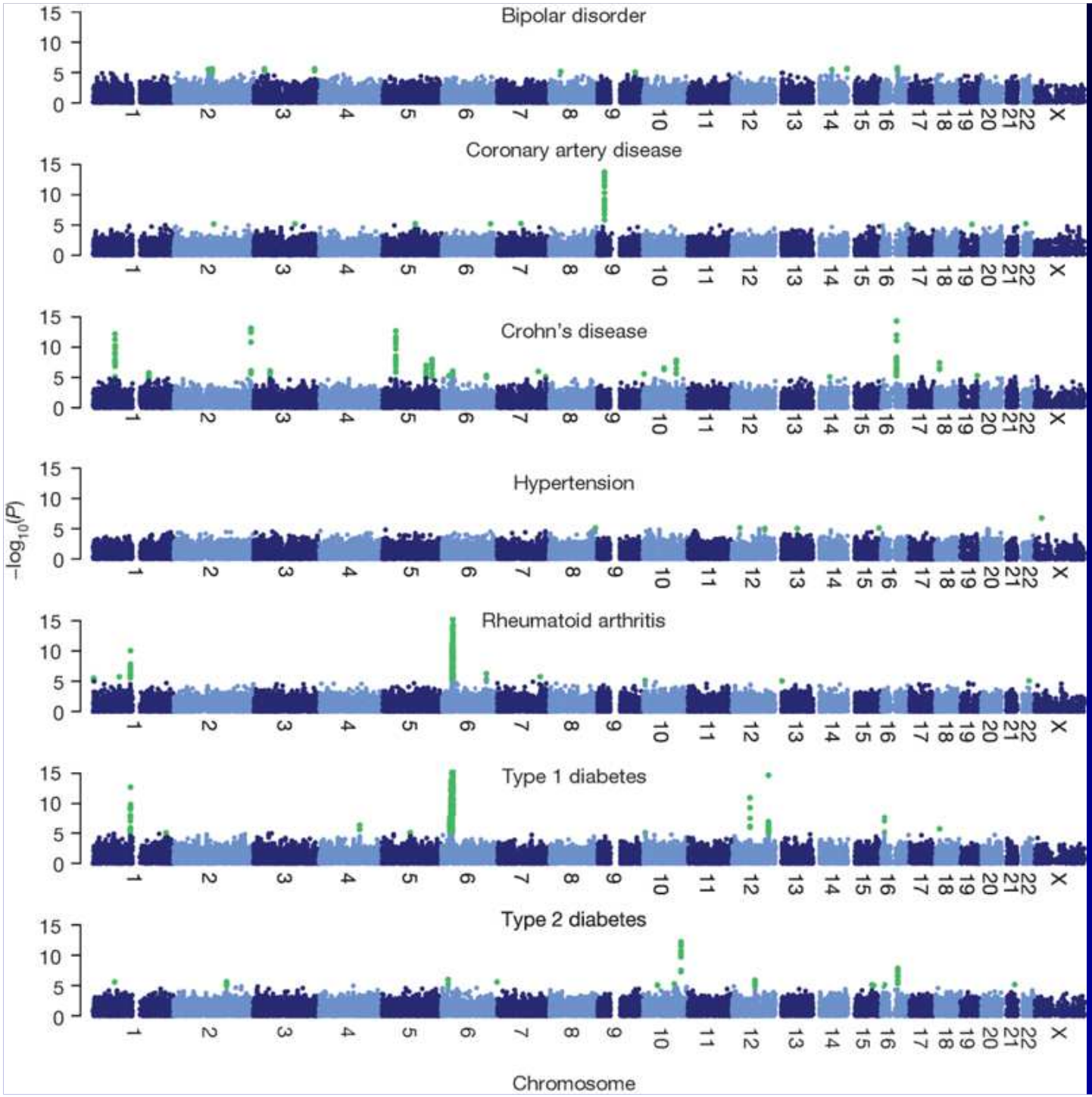


ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΟΛΟΚΛΗΡΟΥ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ullrich G, McGrath J, Kasch L, Lamacz M, Thomas MG, Gehrig C, Radhakrishna U, Snyder SE, Balk KG, Neufeld K, Swartz KL, DeMarchi N, Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, Chakravarti A, Childs B, Housman DE, Kazazian HH, Antonarakis S, Pulver AE.

Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21.

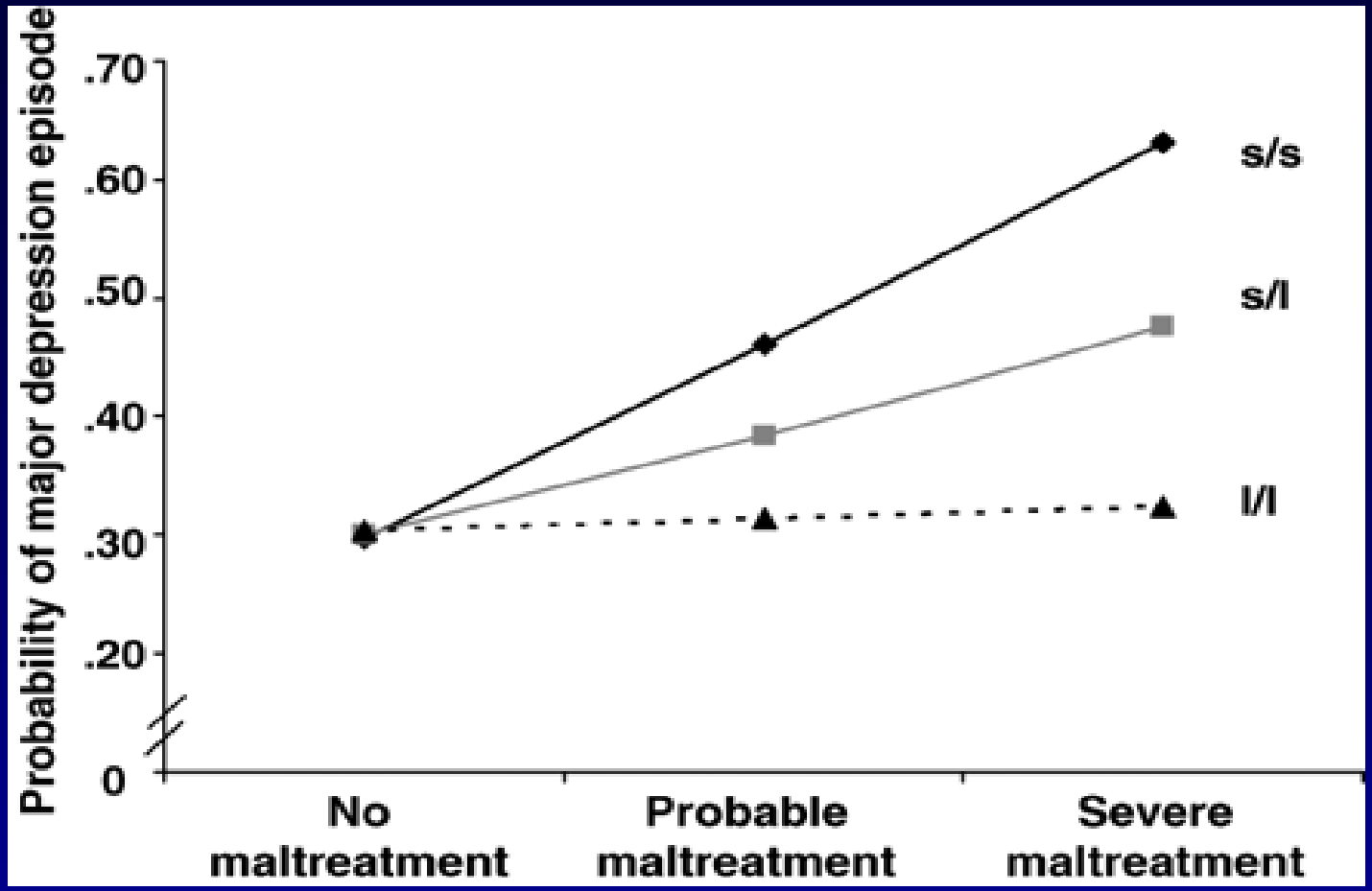
***Nature Genetics* 20, 70-73 (1998)**



Μελέτη συνδυασμού ολοκλήρου του γονιδιώματος στη διπολική διαταραχή και άλλες κοινές νόσους

(14000 ασθενείς, 3000 μάρτυρες)

Nature 447, 2007



Κατάθλιψη ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γονότυπου του μεταφορέα της σεροτονίνης (serotonin transporter gene) και ψυχοκοινωνικών περιβαλλοντικών παραγόντων (ιστορικού παιδικής κακοποίησης).

S: βραχύ και L: μακρό αλληλόμορφο του γονιδίου.

Από: Kaspi et al., (2003) Science 301, 386–389

Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ψυχικής διαταραχής

Βιολογικοί

- **αλλαγές διατροφής**
- **πιθανός ρόλος ιών**
- **επίδραση αγνώστων χημικών και λοιμωδών παραγόντων**

Μη βιολογικοί

- **ιστορικοί και πολιτισμικοί παράγοντες**
- **γεγονότα ζωής**

Περιγεννητικές επιπλοκές, χρήση ουσιών (κυρίως στην εκδήλωση σχιζοφρενικού φάσματος διαταραχής)

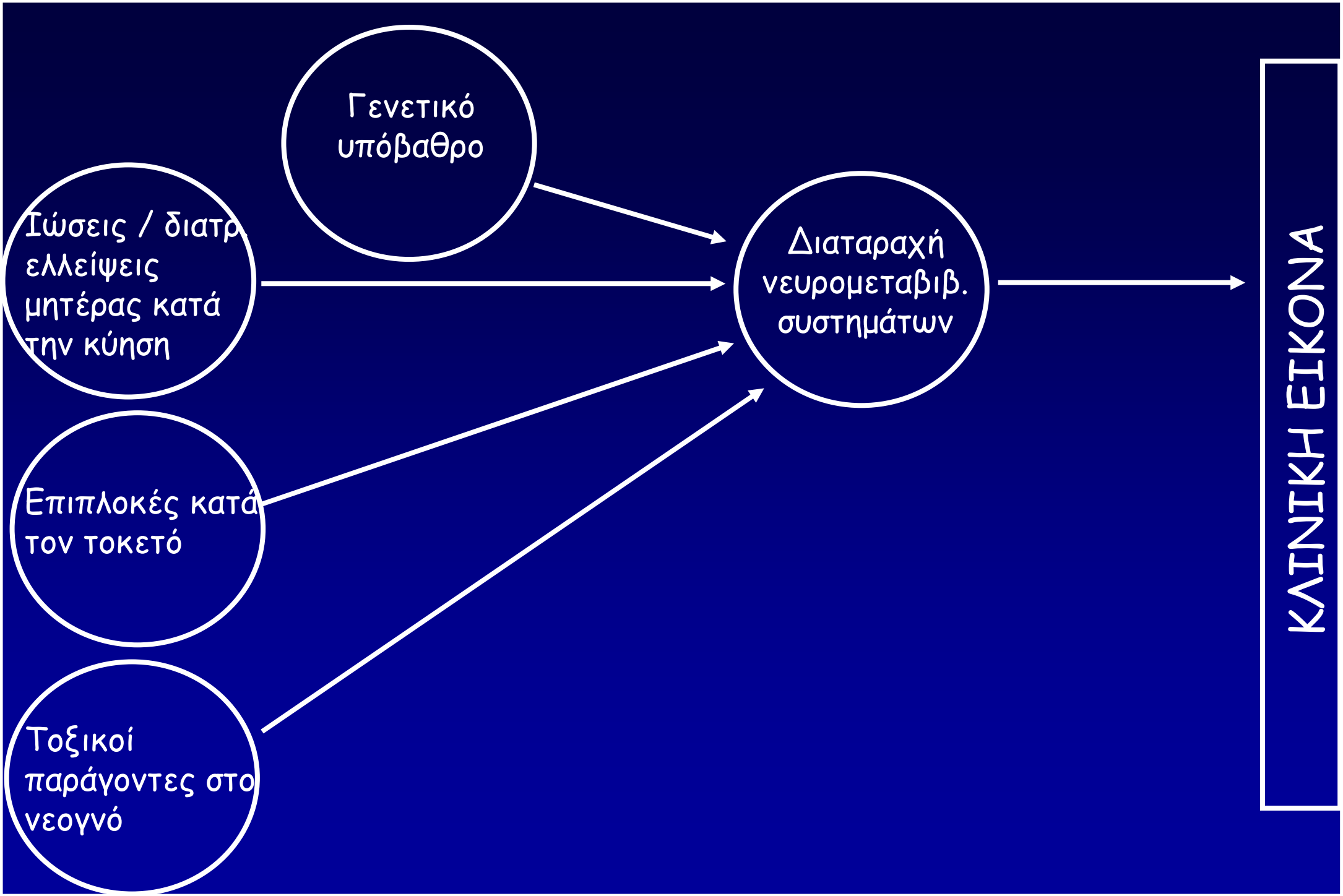
Απώλεια γονέα και άλλα σοβαρά προβλήματα πριν την εφηβεία (κυρίως για συναισθηματικές διαταραχές)

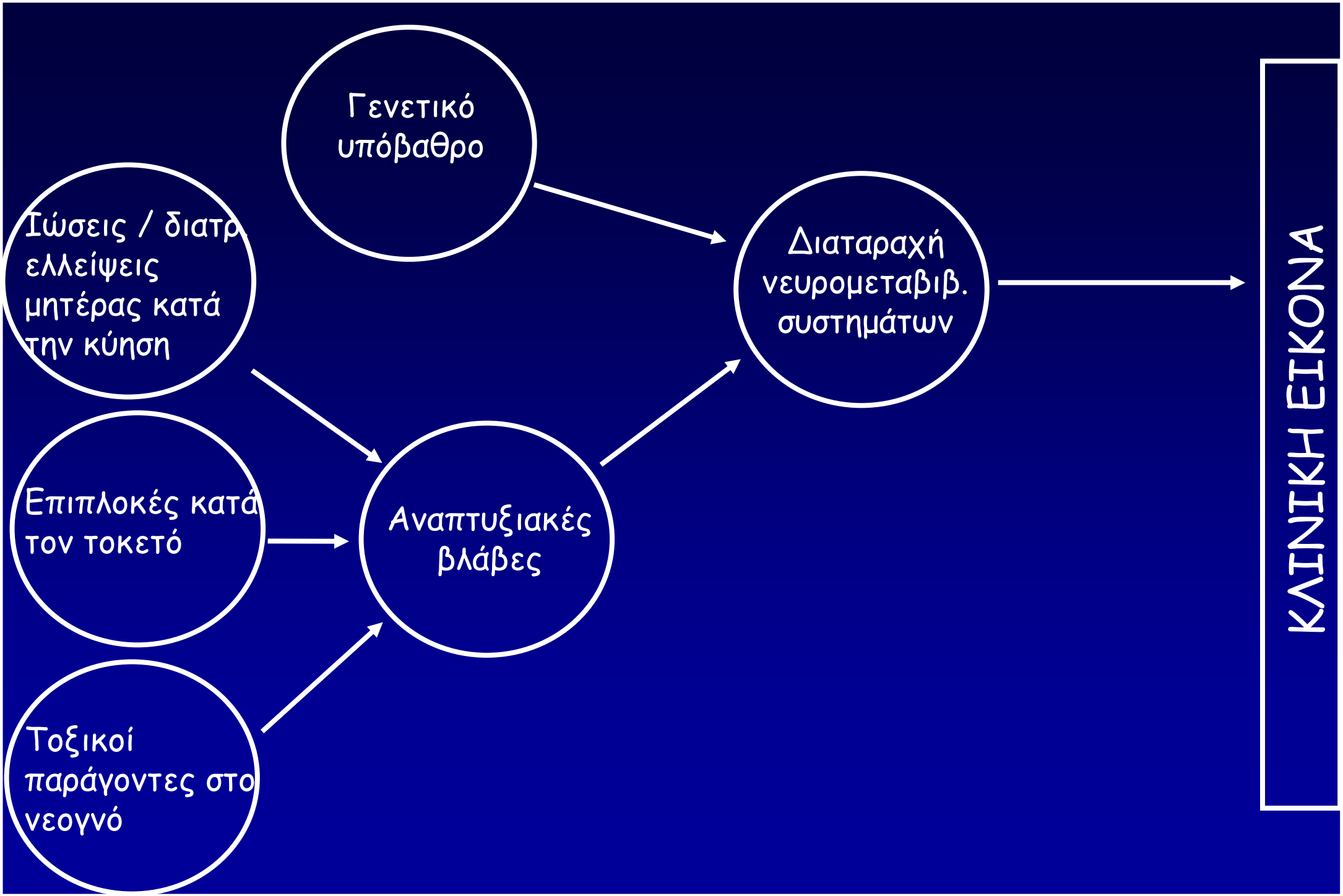
Περιβαλλοντικοί παράγοντες:

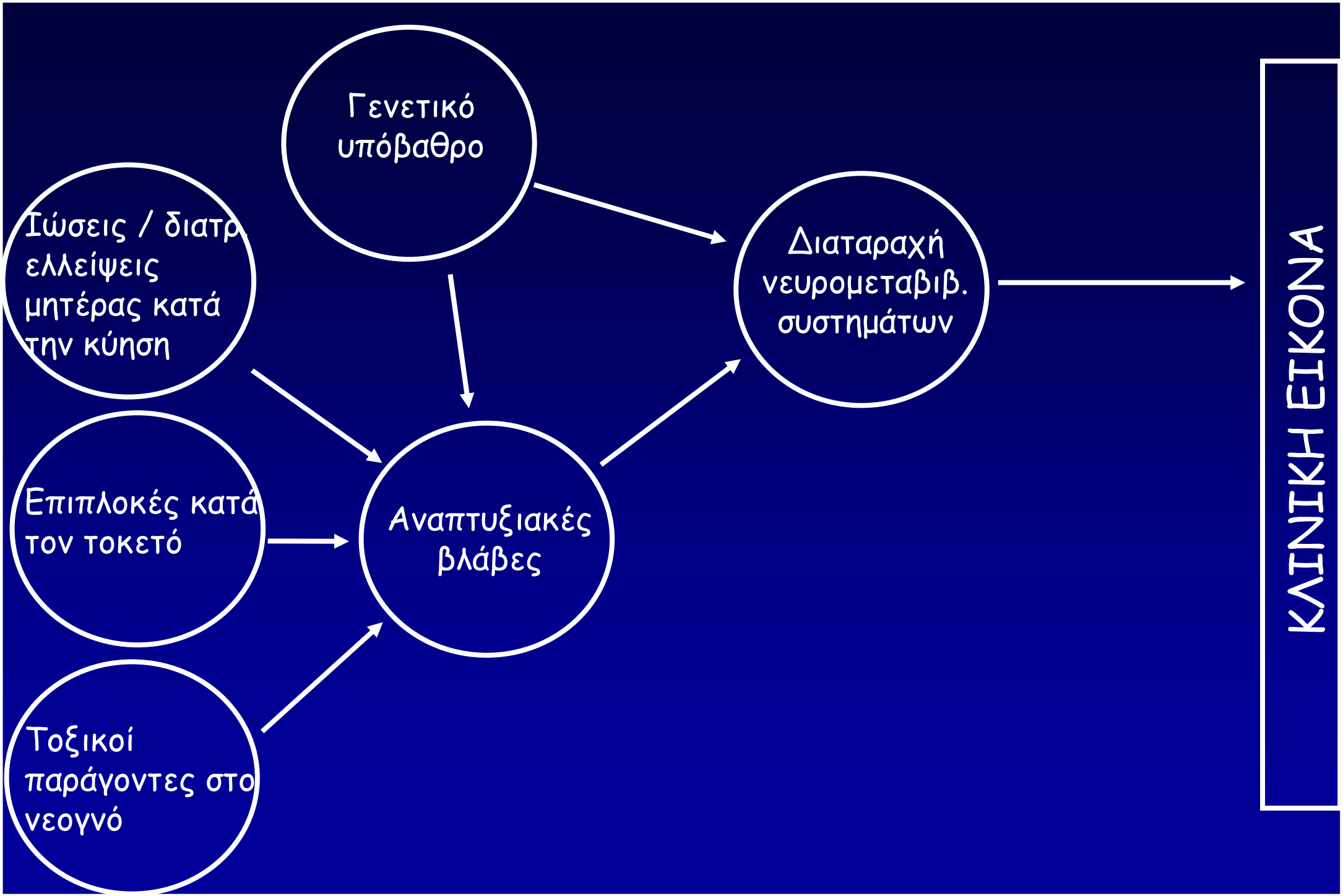
- αυξάνουν την πιθανότητα κλινικής έκφρασης της ψυχικής διαταραχής
- παίζουν ρόλο στην επίσπευση εκδήλωσης της νόσου
- προστατεύουν ένα ευένδοτο άτομο από τη νόσηση

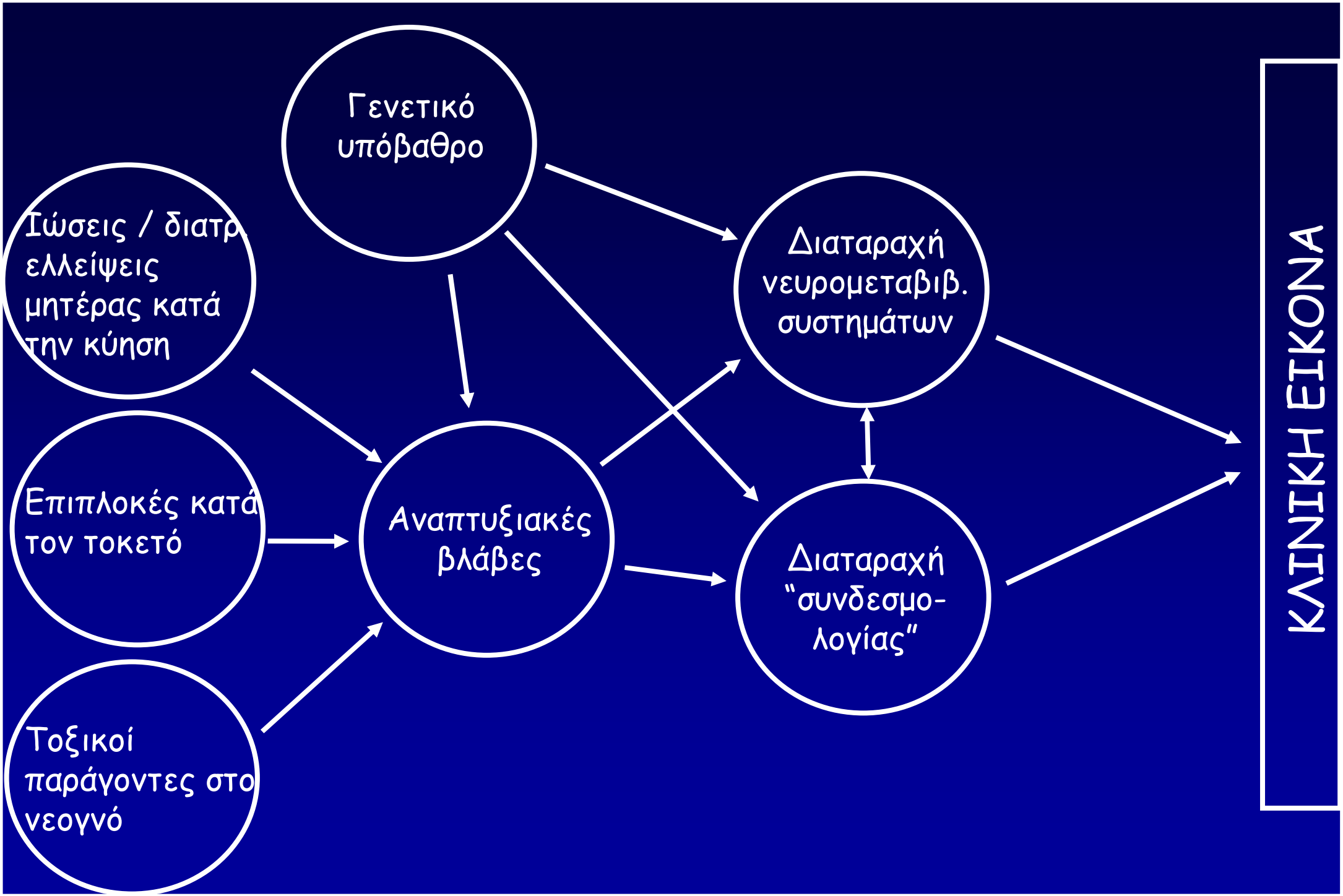
Περιβάλλον

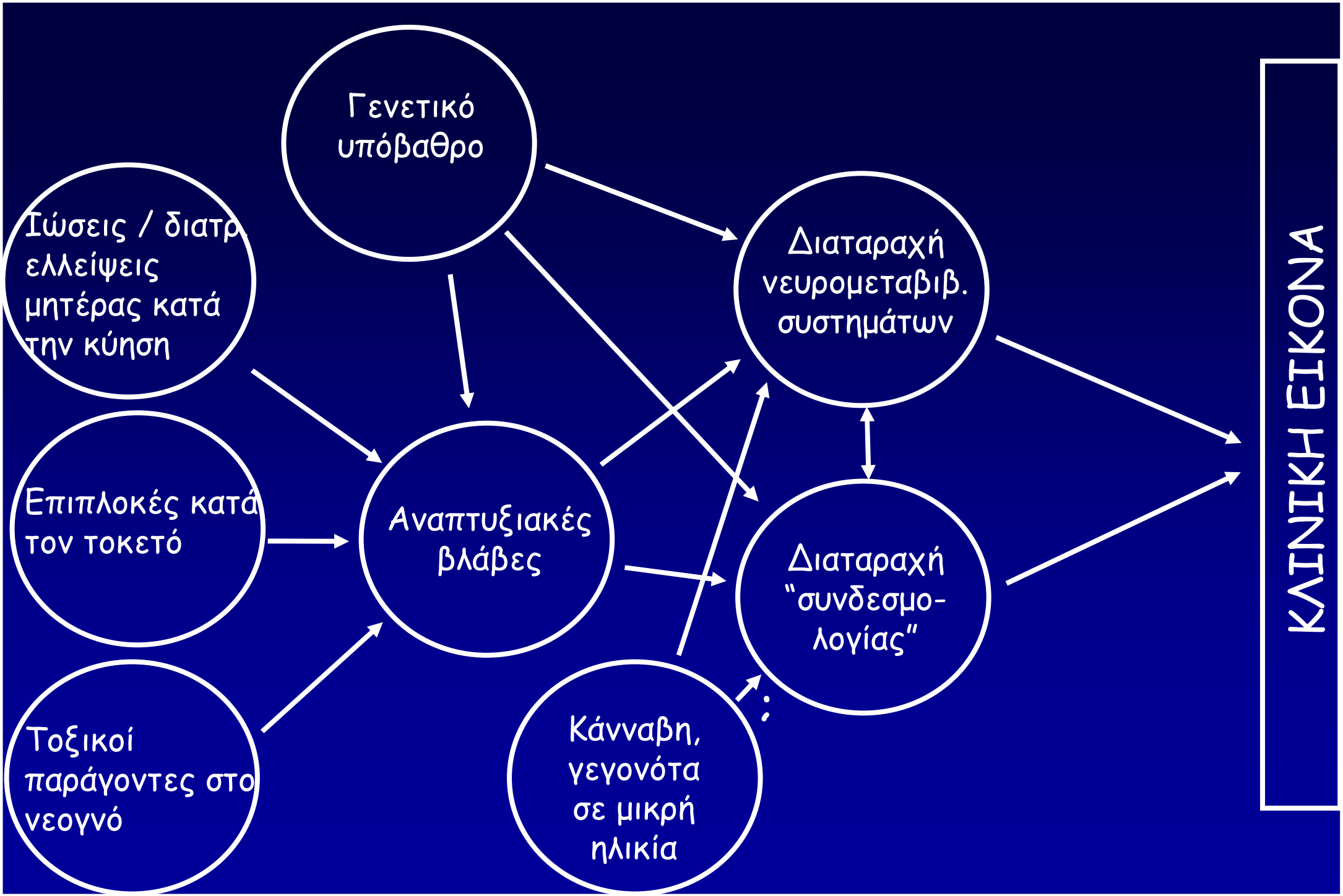
- κοινό, μοιραζόμενο
- μοναδικό, μη μοιραζόμενο

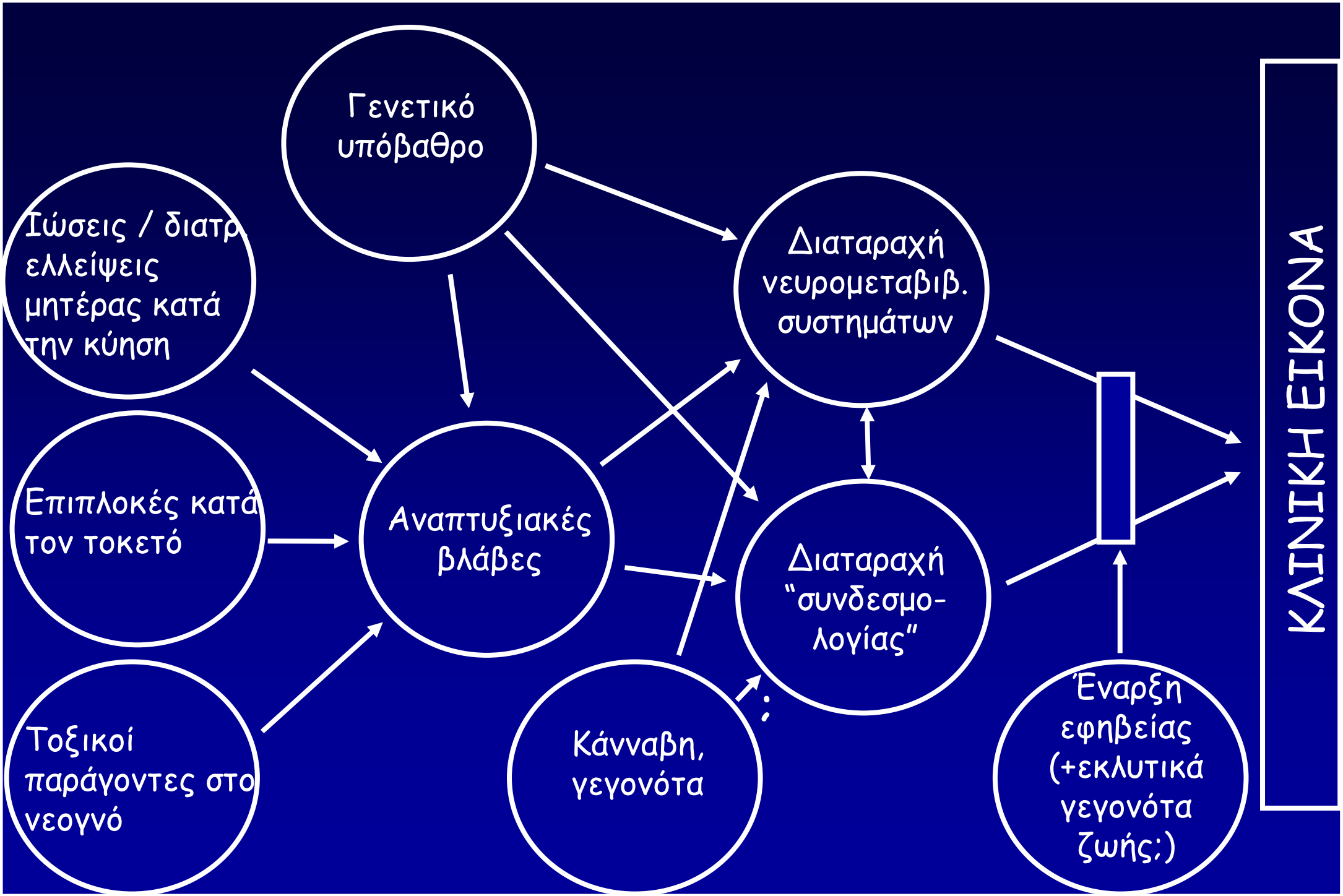

Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

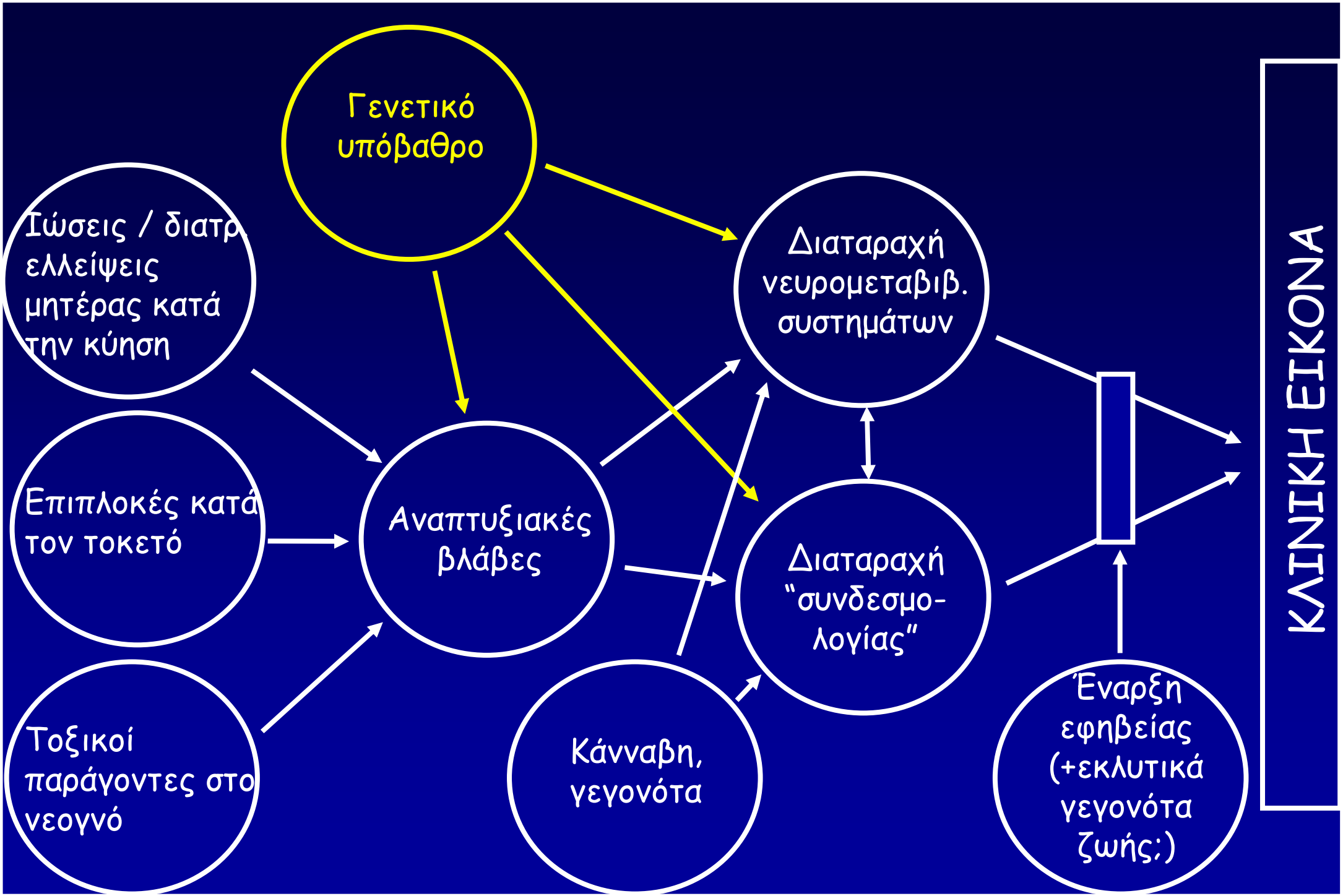

Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

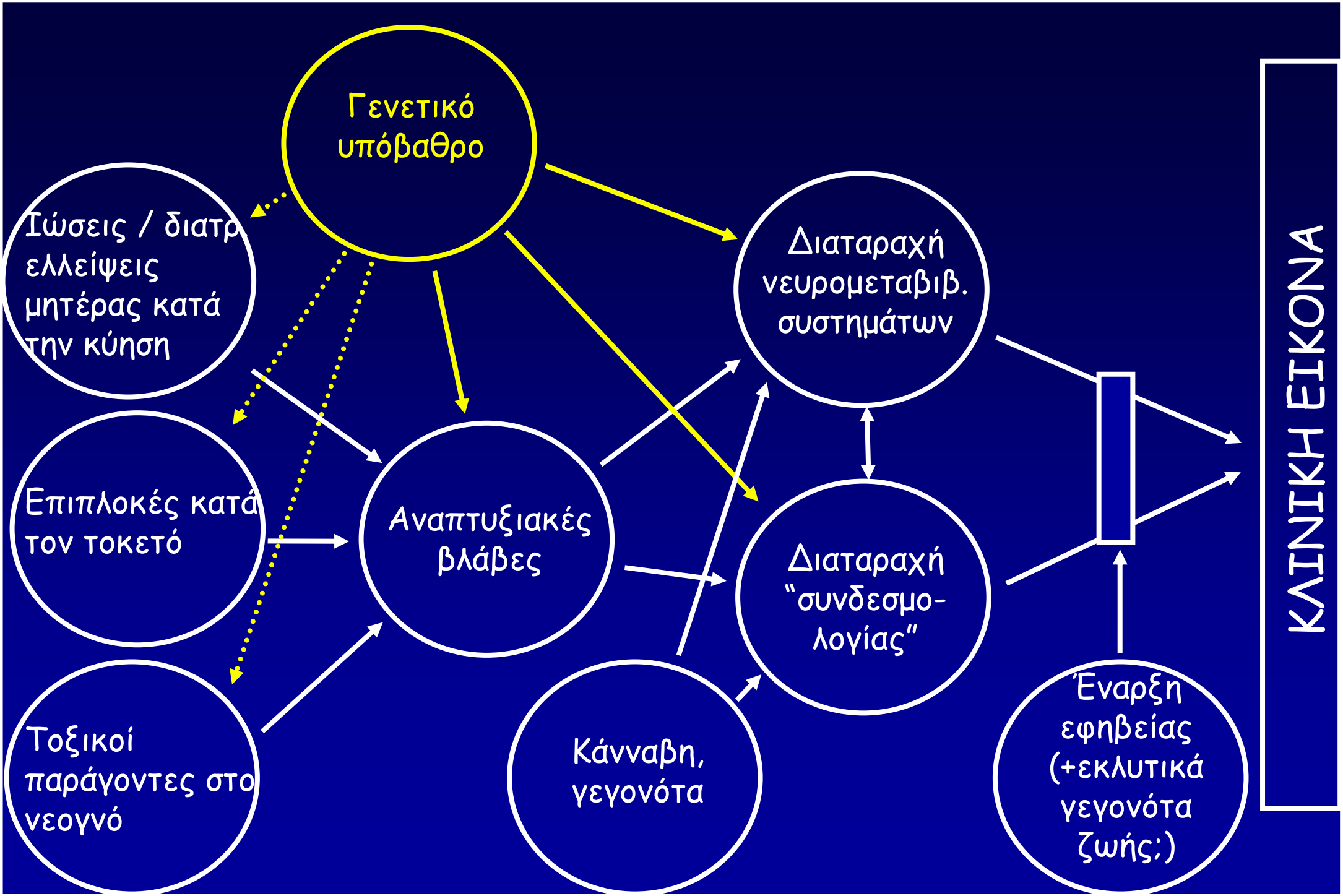

Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

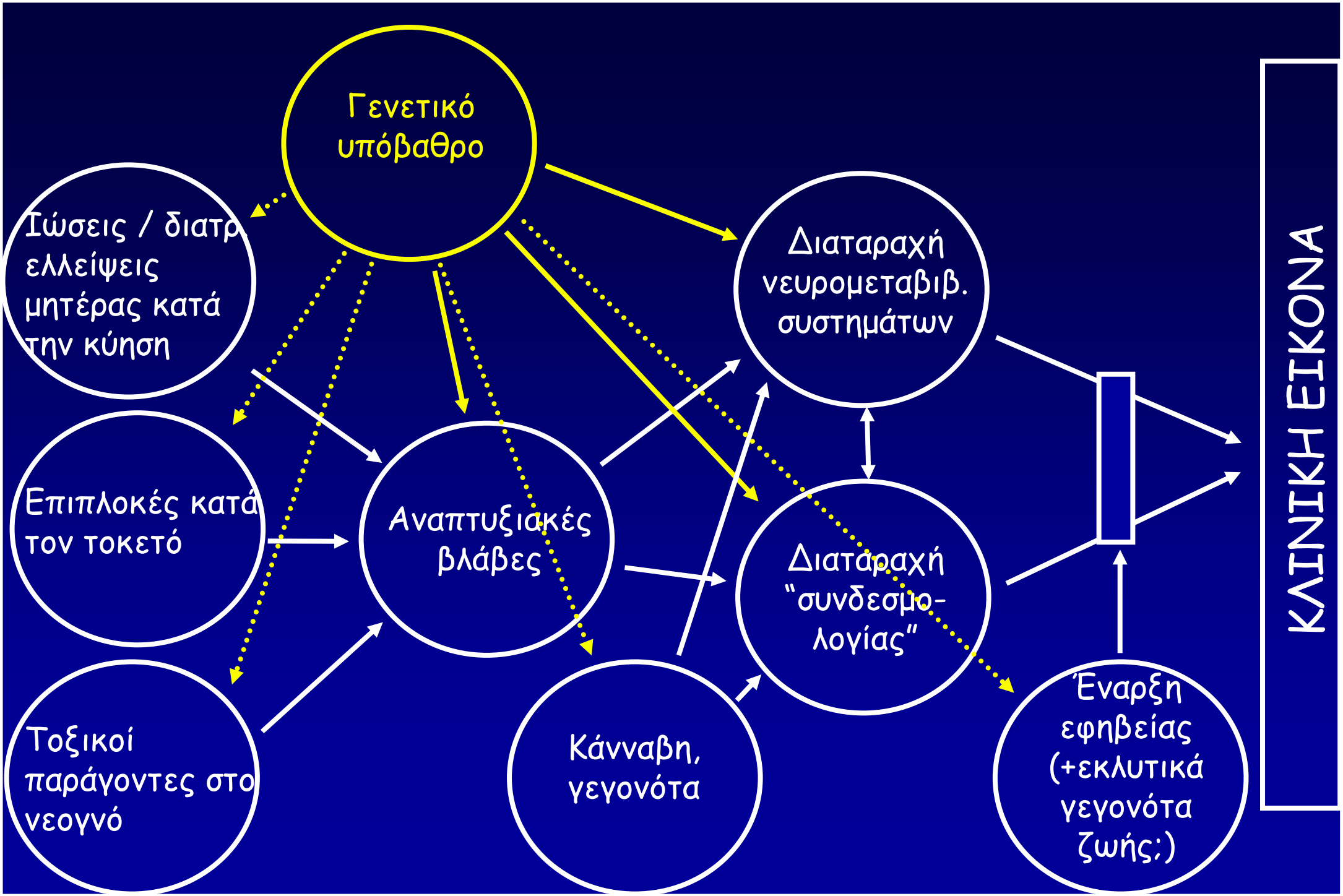

Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
Διαταραχή "συνδεσμο-λογίας"
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ


Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Κάνναβη, γεγονότα σε μικρή ηλικία
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
Διαταραχή "συνδεσμο-λογίας"
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ


Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Κάνναβη, γεγονότα
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
Διαταραχή "συνδεσμο-λογίας"
Έναρξη εφηβείας (+εκλυτικά γεγονότα ζωής;)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ


Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
Διαταραχή "συνδεσμο-λογίας"
Κάνναβη, γεγονότα
Έναρξη εφηβείας (+εκλυτικά γεγονότα ζωής;)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ


Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Κάνναβη, γεγονότα
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
Διαταραχή "συνδεσμο-λογίας"
Έναρξη εφηβείας (+εκλυτικά γεγονότα ζωής;)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ


Γενετικό υπόβαθρο
Ιώσεις / διατρ. ελλείψεις μητέρας κατά την κύηση
Επιπλοκές κατά τον τοκετό
Τοξικοί παράγοντες στο νεογνό
Αναπτυξιακές βλάβες
Κάνναβη, γεγονότα
Διαταραχή νευρομεταβιβ. συστημάτων
Διαταραχή "συνδεσμο-λογίας"
Έναρξη εφηβείας (+εκλυτικά γεγονότα ζωής;)
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κληρονομικότητα και μείζονες ψυχικές διαταραχές

- κληρονομούμενη προδιάθεση, παρά η νόσος αυτή καθαυτή

- η γενετική συνιστώσα αποτελεί παράγοντα κινδύνου, παρά διάγνωση

- η υποκείμενη προδιάθεση, η οποία εμφανίζει συνεχή κατανομή στον πληθυσμό, μπορεί να επισημαίνεται με υποκλινικά χαρακτηριστικά, ενώ υπάρχει ουδός πέραν του οποίου μεταφράζεται σε νόσο

- για να εκφρασθεί απαιτείται αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης και του ψυχοκοινωνικού περιβάλλοντος στο οποίο το ευάλωτο άτομο ζει.

Δυσκολίες καθορισμού της πιθανότητας νόσησης από μείζονα ψυχική διαταραχή:

- έλλειψη τρόπου εργαστηριακής επισήμανσης των φορέων της νόσου
- άγνωστος μηχανισμός γενετικής μεταβίβασης (κληρονομικότητα επικρατητική ή υπολειπόμενη, μονο- ή πολυγονιδιακή)
- άγνωστη σχέση γονότυπου-φαινότυπου στις ψυχιατρικές διαταραχές
- αβεβαιότητα διάγνωσης σε πιο μακρινούς συγγενείς
- διαφοροποίηση ηλικίας έναρξης (πιθανόν να υπάρχουν συγγενείς υγιείς κατά την εξέταση οι οποίοι θα νοσήσουν αργότερα)
- ύπαρξη σημαντικών διαφορών μεταξύ οικογενειών που παρουσιάζουν κληρονομική επιβάρυνση ως προς τη συχνότητα εμφάνισης της νόσου
- άγνωστη επίδραση - ευοδωτική ή προφυλακτική - περιβαλλοντικών παραγόντων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η νόσηση από μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές φαίνεται ότι εξαρτάται από συνδυασμό διαφόρων γονιδίων και άλλων παραγόντων ο καθένας από τους οποίους έχει μικρή σχετικά αυτόνομη επίδραση.

Η δράση πολλών από τους παράγοντες αυτούς ασκείται πολλά χρόνια πριν από την κλινική έναρξη της νόσου

Παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για συγκεκριμένα γονίδια υπεύθυνα για τη νόσηση από κάποια μείζονα ψυχιατρική διαταραχή, ούτε για γονίδια που σαφώς τροποποιούν την απάντηση στη θεραπεία

TIME
SPECIAL REPORT
WILL THE U.S. GO IT ALONE IN IRAQ?
SOLVING THE MYSTERIES OF
DNA
The 50th Anniversary:
Reliving Watson and Crick's historic discovery