

mr sc Lejla Riđanović
Nastavnički fakultet Univerziteta „Džemal Bijedić“ u Mostaru

Damir Jurica, student
Nastavnički fakultet Univerziteta „Džemal Bijedić“ u Mostaru

UDK 575.1:616.895.8]

Genetika šizofrenije

Sažetak

Posljednjih godina, istraživanje etiologije šizofrenije se nakon, dužeg zastoja, ponovo intenziviralo i postalo dosta zanimljivo. U mnogim naučnim disciplinama ostvaren je značajan napredak u razumijevanju toga poremećaja uma i mozga, a posebno u istraživanjima molekularne genetike. U isto vrijeme, ostao je neriješen velik broj iznimno važnih pitanja, koja zahtijevaju dalja intenzivna klinička i naučna istraživanja. Studije o obiteljima, usvojenoj djeci i blizancima koje se često izvode da bi se razjasnila povezanost između genetičkog i okolišnog efekta u razvitku šizofrenije, ukazuju na to da postoji značajna veza između šizofrenije i genetskih faktora. U ovom radu su predstavljena najnovija naučna dostignuća iz oblasti genetike o uzrocima i razvitku toga poremećaja.

Ključne riječi: šizofrenija, genetika, etiologija, mentalna bolest, genetska predispozicija.

Uvod

Šizofrenija je ozbiljna mentalna bolest, koja pogađa približno 1% svjetske populacije (Saha et.al, 2005). Bolest se obično javlja u adolescenciji i oba spola su podjednako pogođena. Klinička slika oboljelog je teška i stavlja šizofreniju na deveto mjesto ozbiljnih svjetskih bolesti (Murray i Lozpe, 1996). Pored toga, šizofrenija je često povezana sa ovisnošću o alkoholu, nikotinu, kanabisu i kokainu. Stopa mortaliteta usljed prirodnih i neprirodnih uzroka je visoka, s dužinom života oboljelih osoba oko 15 godina manjom od očekivanog prosjeka.

Lični, porodični, i društveni troškovi šizofrenije su izuzetno veliki. Otkriće specifičnog gena, ili gena koji uzrokuju šizofreniju, imalo bi ogroman značaj za ljudsku zajednicu. Identifikacija tih gena je prvi korak ka mogućoj gen-terapiji. Čak i ako gen-terapija nije izvodljiva, proučavanje proizvoda gena može pružiti detaljnije biohemijsko i mehanističko razumijevanje bolesti koje, u konačnici, može omogućiti bolju zdravstvenu njegu i primjenu odgovarajuće terapije. Kad bi se znalo koji aleli kojih gena su odgovorani za veću predispoziciju šizofreniji, mogle bi se preduzeti mjere predostrožnosti s ciljem minimiziranja vjerovatnoće razvoja bolesti.

Simptomi šizofrenije se mogu podijeliti na pozitivne i negativne. Pozitivni simptomi su halucinacije, lažna uvjerenja, obmane i problemi u razmišljanju, dok negativni simptomi uključuju poteškoće pri govoru, apatiju i socijalnu izolaciju.

Genetska predispozicija

Postoji značajna količina podataka akumuliranih iz studija blizanačke podudarnosti usvojene djece i obiteljske agregacije, koji sugeriraju da je predispozicija šizofreniji pod velikim utjecajem genetičkih faktora. Ovi pristupi koriste fenotipičku sličnost između srodnika, kao neposredno mjerilo koje može ukazati na ulogu koju geni i okoliš igraju u razvoju bolesti. U ovim studijama postoje metodološki problemi i mnoge pretpostavke (Plomin et. al, 2003). Međutim,

genetičko-epidemiološke studije šizofrenije su pokazale značajnu dosljednost u rezultatima (Sullivan et.al, 2003; Sullivan et.al, 2005).

Studije blizanaca i usvojene djece indiciraju da je nasljeđivanje šizofrenije uglavnom pod genetičkom kontrolom. Šizofrenija se mnogo češće javlja kod bliskih srodnika oboljelih, u poređenju sa statističkim očekivanjima u generalnoj populaciji. Karayiorgou i Gogos (1997) su demonstrirali da se rizik razvitka šizofrenije povećava eksponencijalno u skladu sa stopom srodnosti sa oboljelom osobom. Također su otkrili da je veza sa šizofrenijom značajno veća kod jednojajčanih blizanaca u poređenju s dvojajčanim blizancima. Suprotno tome, usvojeni rođaci oboljelih ne razvijaju šizofreniju u znatno većem postotku od ostatka populacije. Međutim, blizanačke studije ukazuju i na male, ali značajane, utjecaje okoline koji su, vjerovatno, prenatalnog porijekla. Prema tome, šizofrenija se može smatrati kompleksnom bolešću koja je rezultat genetičkih, a u mnogo manjoj mjeri, i okolišnih utjecaja. Postoji i argument da obiteljska pojava šizofrenije ne mora implicirati i genetičko nasljeđivanje.

Mehanizmi genetičkog nasljeđivanja

Osnovni problem za genetičare je nemogućnost određivanja specifičnih genskih mehanizama po kojim se šizofrenija prenosi. Razlog tome je činjenica da bilo koji neophodni biološki defekt nije prisutan kod svih ili većine oboljenih od šizofrenije. Potraga za modelom nasljeđivanja rezultirala je u razmatranju nekoliko paterni nasljeđivanja, uključujući i molekularne i kvantitativne genetičke modele.

Murphy i McGuffin (1996) su primijetili da šizofrenija ne poštuje jednostavna Mendelova pravila nasljeđivanja, nego predstavlja kompleksnu interakciju gena s okolišem. Propping i Friedl (1988) su postavili dva postulata prenosa šizofrenije: dominantni gen s nepotpunom penetrantnošću, koji objašnjava normalan fenotip proporcije nosilaca i poligeno nasljeđivanje, po kome različiti geni zajedno doprinose razvoju bolesti. Ovi modeli su zakomplicirani negenetskim

faktorima, koji utječu na pojavu bolesti. Uprkos tome, molekularne genetičke tehnike su u skladu s poligenkim modelom (Murray i Lozpe, 1996). Smatra se da se genotip osoba oboljenih od šizofrenije sastoji od određene kombinacije gena, svaki od kojih se normalno pojavljuje kod zdravih osoba.

Crider (1997) je predložio model modificiranog dominantnog nasljeđivanja, po kojem je jedan dominantni gen odgovoran za pojavu šizofrenije, ali njegova fenotipska ekspresija je promijenjena prisustvom modificirajućih gena. Dalje, on smatra da je ono što se prenosi zapravo genetska predispozicija za šizofreniju, jer se kod osoba kojima nedostaje neophodna genetička konstitucija neće razviti bolest. Ovo je u skladu s istraživanjima baziranim na konceptu „prag podložnosti“, po kojem je predispozicija šizofreniji uslovljena genetskim faktorima i pospješena okolišnim uticajima. Ako je podložnost razvitka bolesti iznad određenog praga, osoba će biti afektirana. Povećan broj patogenih gena povećava predispoziciju i smanjuje prag podložnosti.

Faraone et. al, (1988), tvrde da je model jednog glavnog lokusa (Single Major Locus, SML)), s dva gena na jednom lokusu, odgovoran za pojavu šizofrenije. Ponudili su objašnjene zašto ovi geni ne prate Mendelove postulate: smanjena penetrantnost i postojanje fenokopija (razvoj šizofrenije kod osoba bez šizofreničnog genotipa, kao posljedica okolišne indukcije). Prema tome, ako je SML uključen u prenos šizofrenije, patogeni gen je recesivan sa smanjenom penetratnošću.

Neuroanatomske manifestacije

Morfološke karakteristike šizofrenije su suptilne i protežu se od neznatne redukcije veličine korteksa do lokaliziranih promjena u morfologiji i molekularnom sastavu specifičnih neuronskih, sinaptičkih i glijalnih sastava u hipokampusu, dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i dorzalnom talamusu (Harrison i Weinberger, 2005). Značajan napredak se postigao nedavnom identifikacijom

nekoliko gena za koje se pretpostavlja da su mogući geni podložnosti šizofreniji. Tu spadaju neuregulin, disbindin, COMT, DISC1, RGS4, GRM3, i G72. Međutim, ni za jedan od ovih gena, s izuzetkom COMT, uzročni alel, niti način na koji predispozira, nisu identificirani.

Demonstrirano je da osobe oboljele od šizofrenije imaju uvećane ventrikule, za razliku od zdravih osoba. Ova obzervacija je interesantna, s obzirom da je razvoj ventrikula većim dijelom pod genetičkom kontrolom. Ovo otkriće podržavaju istraživanja koja su demonstrirala da su negativni simptomi šizofrenije pod velikim utjecajem genetičkih faktora. Povećanje ventrikula je jedan od negativnih simptoma šizofrenije.

Mednick et. al, (1991) postavljaju hipotezu da poremećaj fetalnog neurološkog razvoja može biti sastavni dio fenotipičke ekspresije genetičke podložnosti šizofreniji, pošto genetski faktori narušavaju organizaciju moždanih struktura. Prema Honer et. al, (1995), povećan genetski rizik za šizofreniju stvara predispoziciju za uvećanje rascjepa između moždanih polutki. Ovo sugerira da bi susjedne temporalne regije koje kontroliraju razvoj jezičnih i govornih funkcija mogle biti afektirane genetskim faktorima koji stvaraju predispoziciju za šizofreniju.

Genetička povezanost i šizofrenija

Veći broj studija genetičke povezanosti i asocijacije obavljen je u pokušaju da se lokalizira gen za šizofreniju. Ova tehnika uključuje istovremenu segregaciju hromosomalne abnormalnosti sa šizofrenijom. Genetička povezanost i asocijacija su implicirale neuregulin-1 (NRG-1) kao gen podložnosti šizofreniji (Hashimoto, et.al, 2004).

Genetička varijacija disbindina je nedavno povezana sa šizofrenijom. Disbindin-gen se nalazi na hromosomu 6p22.3, jednom od lokusa koji se najčešće pojavljuje u studijama povezanosti. Demonstrirana je značajna asocijacija šizofrenije s četiri jednonukleotidna polimorfizma i asocijacija u analizi multi-marker haplotipa.

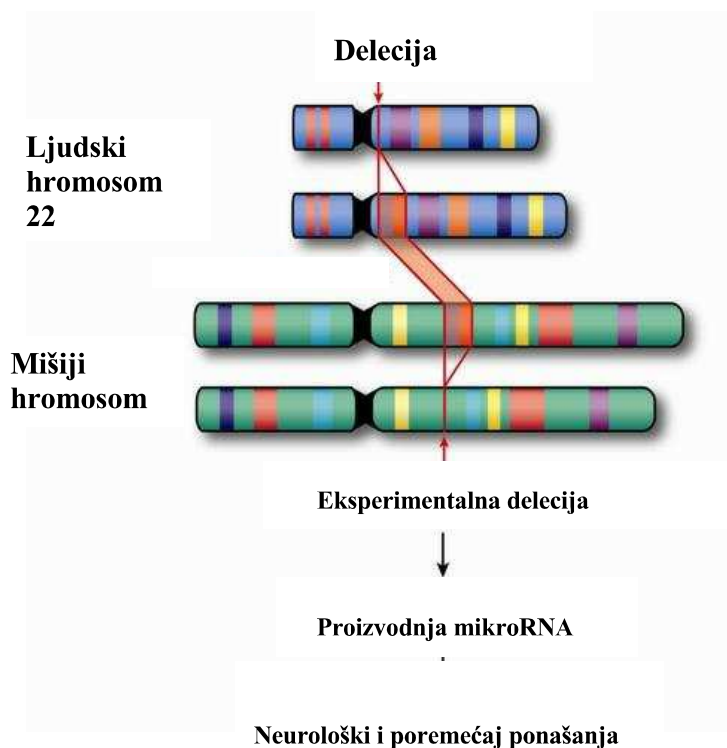
Prekomjerna ekspresija disbindina inducira ekspresiju dva pre-sinaptička proteina, SNAP25 i sinapsin I i ima važnu ulogu u molekularnim putevima i signalima povezanim sa zdravljem neurona. Genetičke varijante s oštećenom funkcijom disbindina imaju važnu ulogu u patogenezi šizofrenije (Numakawa, et.al, 2004).

Citogenetika šizofrenije

Bassett i Chow (1999) su objavili parcijalnu trisomiju dugog kraka (q) hromosoma 5, uzrokovanu nebalansiranom translokacijom na q kraku i istovremenom pojavom šizofrenije. Također je otkriveno da segregacija šizofrenije korelira sa segregacijom dva DNA polimorfizma na q kraku hromosoma 5, (Sherrington, et. al, 1988). Karayiorgou i Gogos (1997) su identificirali interstitialnu deleciju na hromosomu 5q21-23.1 kod pacijenata sa šizofrenijom.

Murphy i McGuffin (1996), Kirov i Murray (1997), priložili su evidenciju kao podršku povezanosti šizofrenije s različitim dijelovima hromosoma 21. Drugi zanimljivi geni koji zahtijevaju dalju obradu su dopamin D2 receptor-gen koji je mapiran na 11q21-22 i značajno impliciran u šizofreniji; locus na 18p i druge regije na 13q14.1-q32, 5q21-q31. Također je uočeno da su šizofrenični srodnici češće istog nego različitog spola, što indicira pseudoautosomalni region na X-hromosomu kao region na kome se nalazi gen koji doprinosi razvoju šizofrenije. Kimura et al (1997) je objavio da je apolipoprotein E ε4 alel povezan s mlađom dobi pojave šizofrenije.

22q11 delecija je druga najčešća ljudska hromosomalna anomalija (nakon trisomije 21) i javlja se otprilike kod jednog od 4000 novorođenčadi. Osobe s 22q11 delecijom imaju izražene šizoidne psihopatološke karakteristike (Basset i Chow, 1999). Istraživači sa Kolumbija univerziteta u SAD su nedavno razjasnili kako abnormalnosti u mikro-RNA, grupi molekula koje reguliraju ekspresiju mnogih gena, mogu doprinijeti kognitivnim deficitima i poremećajima u ponašanju i neuralnoj funkciji asociranim sa šizofrenijom i, moguće, drugim mentalnim poremećajima (Stark, et al. 2008).



Slika 1. Na slici je predstavljen ljudski hromosom 22 i dio hromosoma (22q11) koji nedostaje kod nekih osoba oboljelih od šizofrenije.

(Adaptirano iz Stark, *et al.* 2008; Copyright 2008, Columbia University Medical Center)

Anticipacija

Interesantno je spomenuti da je genetički fenomen *anticipacija* demonstriran u familijama s historijom šizofrenije u nekoliko generacija (Kirov i Murray, 1997). Anticipacija je karakterizirana progresivnim povećanjem intenziteta ili ranijom dobi javljanja u svakoj sljedećoj generaciji. Bolesti kao što su Hantingtonova bolest, miotonična distrofija i fragilni X-sindrom, ispoljavaju anticipaciju. To ukazuje na moguću asocijaciju šizofrenije s određenim nestabilnim trinukleotidnim

ponavljajućim sekvencama, koje se povećavaju kroz generacije i pridonose ozbiljnosti bolesti kroz patogeno nagomilavanje proizvoda gena. Međutim, za ove tvrdnje trenutno postoji samo ograničena evidencija.

Zaključak

Na kraju, postoji pouzdana evidencija koja indicira da šizofrenija ima veoma značajnu genetičku komponentu. Unatoč velikoj zastupljenosti te bolesti i intenzivnim istraživanjima koja se provode širom svijeta, naučnici još nisu uspjeli otkriti niti razumjeti njene uzroke. U posljednjih deset godina, napravljeni su značajni pomaci ka usavršavanju postojećih i razvitku novih tehnika molekularne biologije, koje omogućavaju provođenje preciznijih i senzitivnijih analiza genoma. Zbog značajne kompleksnosti šizofrenije i različitih genetičkih faktora koji utječu na njen prenos, priroda genetičkih mehanizama ostaje nerazjašnjena. Dosta opsežnih istraživanja je potrebno prije nego što se dostigne značajniji nivo razumijevanja te bolesti i razriješe mnoge preostale nepoznanice.

Literatura

1. Bassett AS, Chow EW: (1999) *22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. Biol Psychiatry* 46:882–891.
2. Crider, A (1997). *Schizophrenia: A Biological Perspective*. (Lawrence Erlbaum Associates: New Jersey).
3. Faraone, S. V, Lyons, M. J, Tsuang, M. T (1988). *Mathematical models of genetic transmission. In 'Nosology, Epidemiology and Genetics of Schizophrenia.'* (Ed. M. T. Tsuang and J. C. Simpson). (Elsevier: New York).
4. Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. (2004) *Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Mol Psychiatry* Mar; 9(3):299-307.

5. Harrison PJ, Weinberger DR (2005) *Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry.* Jan;10(1):40-68.
6. Honer, W. G, Basset, A. S, Squires-Wheeler, E, Smith, G. N, Lapointe, J. S, Canero, C., Lang, D. J. (1995). The temporal lobes, reversed asymmetry and the genetics of schizophrenia. *NeuroReport.* 7, 221-224.
7. Karayiorgou, M., Gogos, J. (1997). A Turning Point in Schizophrenia Genetics. *Neuron.* 19, 967-979.
8. Kimura, T., Yokota, S., Shono, M., Igata-Yi, R., Takamatsu, J, Miyakawa, T (1997). *Apolipoprotein E ε4 allele and schizophrenia. NeuroReport.* 8, 17.
9. Kirov, G, Murray, R (1997). *The molecular genetics of schizophrenia: progress so far. Molecular Medicine Today.* 14, 124-130.
10. Mednick, S. A, Cannon, T. D, Barr, C. E (1991). *Obstetrical events and adult schizophrenia. In 'Fetal Neural Development and Adult Schizophrenia'.* (Ed. Mednick, S. A., Cannon, T. D., Barr, C. E, Lyon, M). pp. 115-134. (Cambridge University Press, Cambridge).
11. Murphy, K. C, McGuffin, P (1996). *Molecular Genetics in Psychiatry. In 'New Research in Psychiatry.'* (Ed. H. Häfner and E. M. Wolpert). pp. 141-162. (Hogrefe & Huber: Kirkland).
12. Murray CJL, Lozpe AD (1996) *The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020.* Boston: Harvard University Press. 900 p.
13. 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. (2004) *Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. Hum Mol Genet.* Nov 1;13(21):2699-708. Epub 2004 Sep 2.
14. Plomin R, DeFries JC, Craig IW, McGuf. NP. (2003) *Behavioral genetics in the postgenomic era, 3rd ed.* Washington, DC: APA Books. 414 p.
15. Propping, P, Friedel, W (1988). *Genetic studies of biochemical, pathophysiological and pharmacological factors in schizophrenia. In 'Nosology,*

Epidemiology and Genetics of Schizophrenia.' (Ed. M. T. Tsuang and J. C. Simpson). (Elsevier: New York).

16. Saha S, Welham J, Chant D, McGrath J (2005). *The epidemiology of schizophrenia*. PLoS Med 2: e141.

17. Sherrington, R, Brynjolfsson, J, Petursson, H (1988). *Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5*. *Nature*. 336, 164-167.

18. Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, Wan X, Pavlidis P, Mills AA, Karayiorgou M, Gogos JA. (2008). *Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model*. *Nat Genet*. 40(6):751-60.

19. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003). *Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies*. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1187–1192.

20. Sullivan PF, Owen MJ, ODonovan MC, Freedman RR (2005) Genetics. In: *Lieberman J, Stroup T, Perkins D, editors. Textbook of schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.