

İki Uçlu Bozukluk Tanı ve Tedavisine İlişkin Genetik Bulgular

Hasan Herken¹

ÖZET:

İki uçlu bozukluk tanı ve tedavisine ilişkin genetik bulgular

Son yıllarda, psikiyatri alanındaki genetik çalışmalar ve temel bilimlerdeki moleküler genetik ilerlemeler giderek hız kazanmaktadır. Klinik genetik çalışmalar göstermiştir ki, genetik bilgiler sadece iki uçlu bozukluğun etyolojisine değil, tedaviye yanıt ve ilaç yan etkilerini öngörmeye yönelik imkan ve fırsatlar sağlayabilme potansiyeline de sahiptir. Bu durum, hastalığın patofizyolojisini anlamakta büyük bir etkiye sahip olup patogenezinde rol oynayan genetik ve çevresel etmenler arasındaki etkileşimi araştırmak için önemli fırsatlar sunmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında, iki uçlu bozukluğun mutasyonlar, kromozom bölgeleri ve genetiği ile tanı ve tedavisine yönelik yapılmış çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Ahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, tanı, tedavi, genetik

Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S26-S30

¹Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi, Denizli-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Hasan Herken, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi, Denizli-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: hasanherken@gmail.com

GİRİŞ

Moleküler genetik tetkik yöntemlerindeki gelişmelerin sonucunda iki uçlu bozukluğun genetik etyolojisinin saptanmasına yönelik genetik çalışmalar giderek artış göstermektedir. Mental hastalıklardan sorumlu genlerin bulunmasındaki zorluklar, büyük ölçüde genetik yapının karmaşıklığından ve psikiyatrik hastalıkların tanımlanmasındaki güçlüklerden kaynaklanmaktadır. Genelde mizaç bozukluklarının özelde iki uçlu bozukluğun genetiği, beyin yapı ve fonksiyonları ile ilişkili genlerin klonlanması ve genotip-fenotip korelasyonunun oluşturulması gibi yeni hedefleri de içeren şekilde genişlemektedir. Moleküler genetik çalışmalar, pozisyonel ve aday gen yaklaşımları olarak iki grup altında incelenebilir. Genetik çalışmaların büyük bir kısmı, dysbindin, neuregulin-1, DAOA, COMT, BDNF ve DISC1 genleri üzerine odaklanmıştır.

İki uçlu bozukluğun genetiğinde; dinamik mutasyonların rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kuşaklar arası geçişte trinükleotid tekrarların sayısının artmasının klinik tabloda bozukluğun daha erken yaşta ortaya çıkması ve seyrinin daha şiddetli olması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). İki uçlu bozukluğun genetiği ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda (bağlantı ve ilişkilendirme çalışmaları) belli kromozom bölgeleri ve aday genler üzerinde yoğunlaşmıştır. 1q31-q32 (2), 4p16 (3), 4q35 (4), 5p15.3 (5), 6p24 (6), 7q 31(2), 16p13 (7), 18p11.2(8), 21q22.3 (9), 22q11-q13 (10), 13q32 (11) ve 20p11.1-q11.2 gen bölgelerinin iki uçlu bozukluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Bu modelde erkenleşme (anticipation) kuşaklar arası geçişte trinükleotid tekrarlarında artma ve buna bağlı olarak klinik tablonun da daha erken ve daha şiddetli seyretmesi olarak tanım-

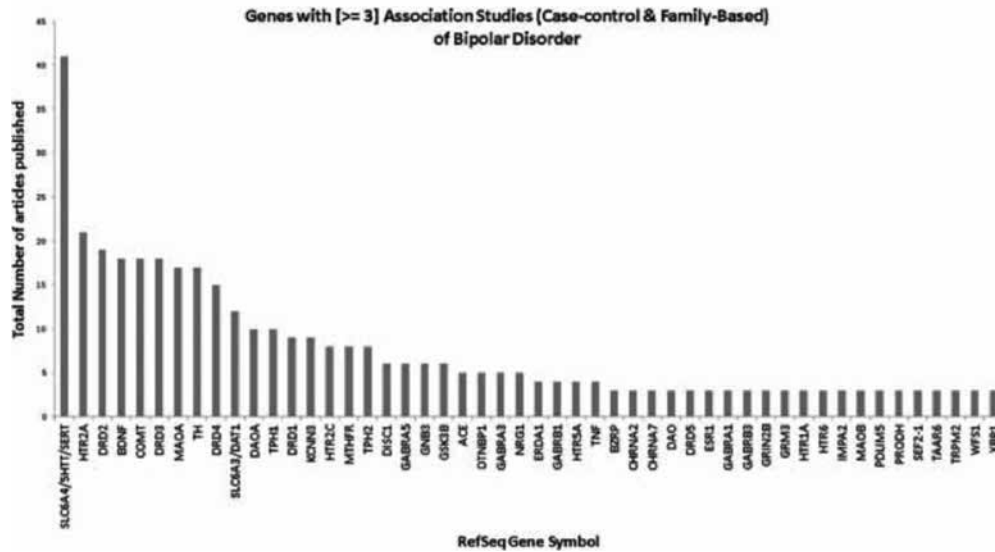
lanmaktadır (12). O'Donovan ve ark, yayımladığı bir gözden geçirme yazısında İki uçlu bozukluklu bir çok ailede erkenleşme bulunduğu ancak bunu açıklayacak trinükleotid tekrarlarına ilişkin yeterli kanıt olmadığını belirtmektedirler (13).

İki uçlu bozukluğun kalıtımında öne sürülen modellerden biri de sadece anneden çocuklara geçerek kalıtılan mitokondrial kalıtım modelidir. Buna göre hasta annenin bütün çocuklarında hastalık görülür. İki uçlu bozukluklu 31 aile ile yapılan bir çalışmada hastalığın daha çok anneden aktarıldığı ve anne tarafındaki akrabalarda iki uçlu bozukluk riskinin yüksek olduğu ve bu nedenle iki uçlu bozukluğun mitokondrial geçiş gösterdiği öne sürülmektedir (14).

Bir başka genetik geçiş modeli ise bazı özelliklerde genin açınlanması anneden mi, babadan mı geçtiğine bağlı olarak değişmektedir. Buna göre basımlama (imprinting) gösteren taraftan geçen gen, hastanın kendi çocuklarında hastalığa yol açmazken karşı cinsiyetteki çocuklarının kız-erkek bütün çocuklarında (basımlama gösterenin tüm torunlarında) hastalık görülebilmektedir. Dopa dekarboksilaz geninin iki uçlu bozuklukta baba tarafından basımlama gösterdiği ve bu şekilde kalıtıldığı belirtilmektedir (15).

İki uçlu bozuklukta yapılmış genetik çalışmaların meta-analizine sonuçlarına göre en çok serotonerjik sistemle ilgili çalışmalar yapılmıştır (16).

Serotonin (HT) genleri, Özellikle, iki uçlu mizaç bozukluğunun depresif evresinde kullanılan antidepresan ilaçlar serotonin sistemini hedef almaktadır. Yapılan çok sayıda çalışma serotonin sisteminde yer alan HTR2A, HTR2C, serotonin transporter (hSERT) ve triptofan hidroksilaz (TPH) genleri aday olarak gösterilmektedir (17-23). Angela ve ark. 102 iki uçlu bozukluğu olan



Grafik 1: İki uçlu bozukluk-Vaka kontrol ve aile-odaklı gen çalışmaları. Seifuddin ve ark (16)'dan alınmıştır.

hasta ve 79 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları bir çalışmada, serotonin transporter, 5-HTT; serotonin 2a reseptör, 5-HT2a; dopamin D2 reseptör, DRD2; dopamin D3 reseptör, DRD3; dopamin transporter, DAT1 genleri ile hastalık arasında olası bağlantıyı araştırmışlardır. 5-HTT alleli ve genotipik frekansı arasında bir bağlantı bildirmişlerdir. 5-HT2a, DRD2, DRD3, DAT1 genleri ve iki uçlu bozukluk arasında bir ilişki bulunamamıştır (24).

Catecol-O-Methyl Transferase (COMT) geni, yüksek aktiviteli allel için (HH genotip) Kafkasların (beyaz ırk) yaklaşık olarak %25'inde bulunmaktadır. Heterozigot LH genotip ise orta seviyede COMT aktivitesine sahiptirler (25,26). LL genotipi COMT aktivitesi bakımından en az olan genetik tipidir. COMT geni L alleli ile mental bozukluklar arasındaki ilişki VCSF (27), hızlı döngülü iki uçlu bozukluk (28,29), agresif davranışlar gösteren şizofreni ve şizoaffektif bozukluk (30,31) ve obsesif kompulsif bozukluk (OCD) (32) hastalarında istatistiksel olarak gösterilmiştir. COMT geninin düşük aktiviteli "L alleli"nin tek uçlu depresif hastalarda (33) daha fazla görüldüğü ve bozukluk ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda; triptofan A alleli ve COMT geni H alleli ile cinsiyet arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (34).

P-glikoprotein (P-gp), multidrug resistance 1 (MDR1) geni tarafından kodlanan ABC transport proteinidir. İlk olarak Quian ve ark 62 Japon mizaç bozukluğu (49 major depresyon, 8 iki uçlu ve 5 distimik bozukluk tanılı hastada MDR1 geni ile mizaç bozuklukları arasında bir ilişki saptadı (35). Daha sonra Turgut ve ark., yaptıkları bir çalışmada DSM-IV'e göre iki uçlu tanısı almış 104 Türk iki uçlu bozukluklu hasta ve 169 sağlıklı gönüllüde MDR1 geni C3435T genetik varyantını araştırmışlar. Alel dağılımları hem hasta (CT 91.%, TT %6.8, ve CC %2) hem de kontrol (CT %52.7, TT %26, CC %21.3) grubunda benzer iken iki uçlu bozukluklu hastalarda TC genotipi anlamlı şekilde fazlaydı. Lityum ya da valproat serum konsantrasyonları (72.92±20.55, 80.47±14.01 ve 68.29±12.17 lg/ml) ve genotipler (CT, TT ve CC) arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir (36).

G protein reseptör kinaz-3 (GRK3), 22q122 bölgesinde lokalize olan geninin promotör bölgesindeki bir SNP'nin iki uçlu bozukluk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Barret ve ark., 35 SNPs belirlemek için 28 kb.lik gen bölgesini DNA dizi tetkiki yöntemi ile 181 ailede incelediler. Bu çalışmada, iki farklı haplotipin ve ikiden fazla daha fazla sayıdaki mutasyonun iki uçlu bozukluk ile ilişkili olduğu ve GRK3 ekspresyonundaki disregülasyonun sinyal iletimini değiştirdiğini bildirdiler (37).

Türk toplumunda Anjiotensin konverting enzim gen, serotonin transporter gen, COMT gen ve triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile iki uçlu duyulanım bozukluğu ile ilişki saptanmadı (38,39). Fakat COMT gen ve triptofan hidroksilaz gen polimorfizmi ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmıştır. Çalışmada, Kadın hastalarda COMT geninin yüksek aktiviteli aleli (H) daha fazla ve triptofan hidroksilaz geninin A/A genotipi kadın hastalarda kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirildi (39). Bu da kadın ve erkek hastalardaki kliniğin farklılığını açıklayan bir etmen olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca antidepresan kullanımına bağlı olarak gelişen mani olgularının serotonin transporter gen bakımından homozigot kısa alel taşıyıcısı olduğunun bulunması yan etkileri de önceden öngörebilme imkanını verebilecek gibi görünmektedir (40).

5384 makalenin taranarak yapılan 2012 yılında yayınlanan iki uçlu bozukluğun genetik etkenleri ele alan aile bazlı ve olgu-kontrol tipli genetik çalışmalarla yapılan gözden geçirme çalışmasında OR oranlarının 0.65 ile 1.24 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu meta-analize göre anlamlılık düzeyi P=0.05 anlamlılık düzeyine çıkan BDNF ve MAOA genleri, P=0.037 düzeyinde anlamlı bulunan DRD4 geni ve P=0.001 düzeyinde anlamlı bulunan TPH1 geni dışında diğer genler anlamlı derecede yatkınlaştırıcı bulunmamıştır (16).

Özetlemek gerekirse iki uçlu bozukluğun altında yatan genetik nedenlerin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalar hala çelişkili sonuçlar göstermektedir. İki uçlu bozukluktaki ilişki çalışmaları hastalığın genetik nedenlerini bütünüyle ortaya koy-

maktan halen uzaktır. Bir çalışmanın verdiği olumlu bildirim diğer çalışmalarca doğrulanamamaktadır. Fakat ilişki çalışmaları hastalığın kliniğini ve seyrini öngörmeye ve cinsiyetler arası klinik ve seyre ait farklılıkları açıklayacak gibi görünmektedir.

Psikozlarla örtüşen noktalar

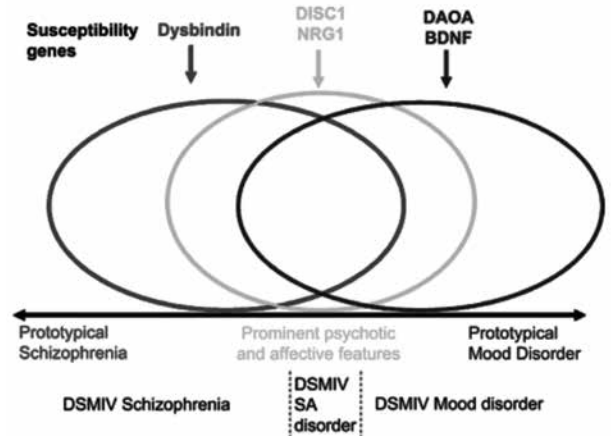
Son yıllarda üzerinde durulan dikkate değer önemli kavramlardan biri de psikotik bozuklukların genetiğindeki bazı ortak genlerden hareketle bir süreklilik olduğu düşüncesidir. Bir ucunda iki uçlu bozukluğun diğer ucunda ise şizofreninin bulunduğu bir ekseninde psikotik bozuklukların ortak kalıtılıyor olabileceği görüşüdür. Bu görüşü destekler nitelikte bildirimlerde bulunmaktadır. Şizofreni ve iki uçlu bozukluğun kalıtımında suçlanan bölgelerin önemli bir kısmı her iki bozuklukta da ortaktır. Aday gen çalışmalarında da Dysbindin, NRG1, DISC1, COMT, DAOA ve BDNF genleriyle ilgili her iki bozuklukta da pozitif bildirimler bulunması bu kavramı destekler niteliktedir.

Dysbindin, Dsybindin'in iki uçlu mizaç bozukluğu ile ilişkili olup-olmadığını inceleyen çalışmalar giderek artmaktadır. İki uçlu bozukluk I tanısı almış 213 hasta ile sağlıklı kontrollerden oluşan 197 birey dahil edilen bir çalışmada dysbindin geni üzerinde lokalize olmuş 10 polimorfizm, moleküler biyoloji teknikleri yardımı ile tetkik edilip genotipler belirlendi. İki polimorfizm iki uçlu I bozukluk ile ilişkili genotip gösterdi. Çalışmanın bulguları insan dysbindin geninin, şizofreni etiolojisinde yer almakla birlikte iki uçlu mizaç bozuklukta rol oynayabileceğini ve bu genetik risk etmenleri paylaşımının major psikozun güncel nozolojisinde değişikliklere yol açabileceğini bildirmişlerdir (42).

Neuregulin 1, Green ve ark DSM-IV'e göre iki uçlu bozukluk tanısı almış 529 vaka ile 1011 kontrol bireyle yaptıkları çalışmada iki uçlu bozukluğu olan vakalar ile kontrol grubun arasında haplotip dağılımı açısından önemli bir fark ($P=0.003$) göstermiştir. Mizacına uygun olmayan psikotik özellikli iki uçlu bozukluğu olan vakalardaki etki mani geçirmiş şizofreni vakalarına daha büyük bulunmuştur (43).

DISC 1; geni üzerinde meydana gelen dengeli translokasyon ile şizofreni ve iki uçlu bozukluk arasında kuvvetli bir bağlantı bildirilmiştir (44). Finlandiyalı ailelerde yapılan bağlantı çalışmaları, DISC 1 ve 2'nin kromozom 1 üzerinde birbirine yakın konumlu olduklarını göstermektedir (45,46). Edinburgh grubu, DISC1 ve şizofreni arasında ilişki kurmamış olmalarına rağmen iki uçlu bozukluk ile bir ilişki bildirmişlerdir (47). Hamshere ve ark. bu gen lokusunda şizoafektif, iki uçlu bozukluk tip ile bağlantı tetkiki çalışmaları ile birliktelik kurduklarını göstermişlerdir (48).

BDNF; 'nin 11p13 kromozom bölgesindeki lokalizasyonu iki uçlu bozukluğun bazı bağlantı tetkiki çalışmalarında gösterilmiş olmak ile birlikte meta-analizlerde gösterilmemiştir. Avrupa-Amerika kökenli kafkas iki uçlu bozukluğu olan hastalarda aileye dayalı ilişkilendirme çalışmalarında üç pozitif sonuç elde edilmiştir (49-51). 152 iki uçlu bozukluğu olan hasta ve 113 sağlıklı kontrol ile Türklere yaptığımız çalışmada BDNF geninin 196G/A polimorfizminin A aleli taşıma ile iki uçlu bozukluk arasında anlamlı ilişki saptandı (52).



Grifik 2: Şizofreni ve iki uçlu bozukluğun kalıtımında örtüşen ve ayrılan yönler

Bu grafik Craddock ve ark. (41) çalışmasından alıntılanmıştır.

BDNF, Val66Met ve bu polimorfizmi içeren iki lokus haplotipinde ilişkinin bir pozitif rapor bulunmasına rağmen şizofreni hakkında daha az ilgili uyandırmıştır. Son yıllardaki ilgi, şizofreni ve tek uçlu bozuklukta depresyon ile ilişkisi üzerine odaklanmaktadır. Böyle bir bulgu iki uçlu bozuklukta hızlı döngü ile birliktelik göstermektedir. Çünkü, depresyon bu durumlarda gözlenen baskın bir özelliktir. BDNF'nin rolünü belirlemek amacıyla psikoz ve mizaç bozukluklarına yatkınlığının etkilerini araştırmak üzere çok sayıda genetik ve biyolojik çalışmalar gerekecektir (53-55).

DAOA/G30; ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan en büyük çalışma, DSM-IV'e göre tanı almış 709 şizofreni, 706 iki uçlu I bozukluk ve 1416 kontrol içeren toplam 2831 bireyden oluşmaktadır. Yazarlar, iki uçlu bozukluk ile ilgili gen arasında ilişki bulmuşlardır. Bu gen bölgesi üzerindeki varyasyonların mizaç bozukluğuna yatkınlık sağladığı bildirilmektedir (56).

Tüm genomu incelendiği ilişkilendirme çalışmaları (GWAS)

Genetik araştırmalarda son yıllarda GWAS araştırmalarından önemli katkılar beklenmektedir. Bu araştırmalarda aynı anda milyonlarca genetik polimorfizmin incelenmektedir. Bu sayede daha az sıklıkla rastlanan polimorfizmler de incelenebilmekte ve genlerin ortak etkilerini değerlendirilebilmektedir (57). İki uçlu Bozukluk hastalarında yapılan GWAS çalışmalarının Slar ve ark. Tarafından yapılan meta-analiz sonuçlarına göre en çok ilişkili bulunan gen bölgeleri 6, 10.11 ve 12. kromozomlarda bulunan sırası ile rs9371601, rs10994397, rs12576775, rs7296288 tek nükleotid polimorfizmleridir (58).

İki uçlu bozuklukta tanı ve tedaviye yanıtla ilgili yapılan genetik çalışmalar

İki uçlu bozukluklu hastaların tedavisine yanıtla genetik verilerin ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça fazladır. Cam-

pos-de-Sousa ve ark. 170 iki uçlu bozukluklu hastada yaptıkları çalışmada NR1D1 geni ile lityum tedavisine yanıt arasında ilişki bulamazken lityuma yanıt vermeyen hastalarda rs2314339 geninin T alelini taşıdığını saptadılar (59). Bir başka çalışmada lityum tedavisini en az 5 yıl kullananlarda lityum tedavisine yanıt ile GRIN2B geni arasında ilişki bulunmuştur (60). Perlis ve arkadaşları ise DRD3 ve HRH1 geni ile olanzapin-fluoksetin kombinasyonuna yanıt arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir (61). Yine aynı çalışmada DRD2 ve HRH1 ve DBH, glukokortikoid reseptör ve melanokortin 2 reseptörleri ile lamotrijin tedavisine yanıt arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu çalışmaların çoğu küçük örneklem gruplarında yapılmış çalışmalardır ve tekrarlanamamaktadır. Literatürde ilişki bulan çalışmalar kadar hatta daha fazla ilişki bulamayan çalışmalar yayınlanmaktadır.

SONUÇ

İlişki ve bağlantı tetkiki gibi moleküler genetik teknikler ilk

kullanılmaya başladığında, kısa süre içinde tüm psikiyatrik hastalıkların altında yatan genetik etmenlerin kısa zamanda tespit edileceğine dair kuvvetli bir beklenti bulunmaktaydı. Ama aradan geçen süre ve yapılan binlerce araştırmadan sonra ciddi bir hayal kırıklığı ortaya çıkmıştır. Elde edilenin sonuçlarının tekrar edilememesi, çalışılan hasta grupların küçüklüğü ve hepsinden ötesi psikiyatrik hastalıkların birkaç gen ile açıklanamayacak kadar kompleks hastalıklar oluşu başarı elde edilememesinin sebepleri olarak kabul edildi. En çok ilişkili bulunan ve üzerine meta analizler yapılan genlerde bile risk oranının 0.65 ile 1.25 arasında değişmesi araştırmacılara genetik çalışmaların tıkandığını düşündürmekteydi. Ancak son yıllarda tüm genomun incelendiği ilişkilendirme çalışmaları gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi ve çok merkezli yüksek sayıda hasta ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı araştırmaların yapılması genetik araştırmaların önünün yeniden açıldığı ve bu alanda daha kat edilecek epey bir mesafe olduğunu düşündürmektedir. Halihazırdaki durum itibarı ile kompleks bir yapıya sahip olan iki uçlu bozuklukta genetik bilginin ancak ek bilgi sağlayacak bir araç olduğudur.

Kaynaklar:

- Herken H, Erdal ME, Aynacıoğlu AS, Barlas O, Çatalouk O, Eski K, Brokmoller J, Kaiser R. Frequency of the 17-bp variable number of tandem repeat polymorphism in Turkish Schizophrenic patients. *Schizohr Res* 2002;58:99-100.
- Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Yoshikawa T, Goldin LR, Turner G, Rollins DY, Moses T, Sanders AR, Karkera JD, Esterling LE, Zeng J, Ferraro TN, Gurhoff JJ, Kazuba D, Maxwell ME, Nurnberger JI, Gershon ES. A high density genome scan detects evidence for a bipolar disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:5604-9.
- Ewald H, Degen B, Mors O, Kruse TA. Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet*, 1998;8:131-40.
- Adams LJ, Mitchell PB, Fielder SL, Rosso A, Donald JA, Schofield PR. A susceptibility locus for bipolar affective disorder on chromosome 4q35. *Am J Hum Genet* 1998;62:1084-91.
- Kelsoe JR, Sadovnick AD, Kristbjarnarson H., Bergesch P, Mroczkowski-Parker Z, Drennan M, Rapaport MH, Flodman P, Spence MA, Remick RA. Possible locus for bipolar disorder near the dopamine transporter on chromosome 5. *Am J Med Genet*. 1996;67:533-40.
- Ginns EI, Ott J, Egaland JA, Allen CR., Fann CS, Pauls DL, Weissenbachoff J, Carulli JP, Fals KN, Keith TP, Paul SM. A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the old order amish, *Nat Genet*, 1996;12:431-5.
- Ewal H, Mors O, Flint T, Koed K, Eiberg H, Kruse TA. A possible locus for manic depressive illness on chromosome 16p13, *Psychiatr Genet*, 1995;5:71-81.
- Berettini WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI, Gershon ES, chromosome 18 DNA markers and manic depressive illness evidence for a susceptibility gene, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994;91:5918-21.
- Straub RE, Lehner T, Luo Y, Loth JE, Shao W, Sharpe L, Alexander JR, Das K, Simon R, Fieve RR. A possible vulnerability locus for bipolar affective disorder on chromosome 21q22.3, *Nat Genet*, 1994;8: 291-296.
- Edenberg HJ, Foroud T, Conneally PM, Sorbel JJ, Carr K, Crose C, Willig C, Zhao J, Miller M, Bowman E, Mayeda A, Rau NL, Smiley C, Rice JP, Goate A, Reich T, Stine OC, McMahon F, Depaula JR, Meyers D, Detera-Wadleigh S, Goldin LR, Gershon ES, Blehar MC, Nurnberger JI. Initial genomic scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees: chromosomes 3,5,15,16,17, and 22. *Am J Med Genet* 1997;74:238-46.
- Radhakrishna U, Senol S, Herken H, Gucuyener K, Gehrig C, Blouin JL, Akarsu NA, Antonarakis SE. An apparently dominant bipolar affective disorders locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree, *Eur J Hum Genet*, 2001;9:39-44.
- Herken H. Depresyonun etyolojisinde genetik kanıtlar. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, Ek sayı 2002;4:5-10.
- O'Donovan M, Jones I, Craddock N. Anticipation and repeat expansion in bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;15:123:10-7.
- McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA, Simpson SG, DePaulo JR. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*, 1995;56:1277-86.
- Borglum AD, Kirov G, Craddock N, Mors O, Muir W, Murray V, McKee I, Collier DA, Ewald H, Owen MJ, Blackwood D, Kruse TA. Possible parent-of-origin effect of Dopa decarboxylase in susceptibility to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003;117:18-22.
- Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-Analysis of Genetic Association Studies on Bipolar Disorder. *Am J Med Genet Part B* 2012. 159B:508-518.
- Meltzer H. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 8:25-31.
- Lucas JJ, Hen R: New players in the 5-HT receptor field: genes and knockouts. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16:246-252.
- Gershon ES, Martinez M, Goldin LR, Gejman PV: Genetic mapping of common diseases: the challenges of manic-depressive, illness and schizophrenia. *Trends Genet* 1990; 6: 282-287.
- Gutierrez B, Arranz M, Fananas L, Valles V, Guillamat R, van Os J, Collier D. 5HT2A receptor gene and bipolar affective, disorder (letter). *Lancet* 1995; 346:969.
- Gutierrez B, Fananas L, Arranz M, Valles V, Guillamat R, van Os J, Collier D: Allelic association analysis of the 5HT2C receptor gene in bipolar affective disorder. *Neurosci Lett* 1996; 212:65-67.
- Ogilvie AD, Battersby S, Bubbs VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Smith CAD. Polymorphism in serotonin transporter, gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347:731-733.
- Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, Lillaire JF, Feingold J, Mallet J, Malafosse A: Association, between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:33-37.
- Angela Heiden, Petra Schüssler, Ulrike Itzlinger, Friedrich Leisch, Joachim Scharfetter, Christian Gebhardt, Karoline Fuchs, Matthäus Willeit, Linda Nilsson, Ellenore Miller-Reiter, Thomas Stompe, Kurt Meszaros, Werner Sieghart, Kurt Hornik, Siegfried Kasper, Harald N. Aschauer, Association Studies of Candidate Genes in Bipolar Disorders *Neuropsychobiology* 2000;42:18-21.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
- Syvänen A-C, Tilgmann C, Rinne J, Ulmanen I. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and Parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 65-71.
- Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia SS, Faedda G, Goldberg R, Kucherlapati R, Papolos DF. Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardiofacial syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 67:468-472.
- Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandless F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 342-345.

29. Papolos DR, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998; 3:346-349.
30. Strouss R, Bark N, Volavka J, Parsia SS, Lachman HM. Association of COMT codon 158 polymorphism aggressive and antisocial behavior in schizophrenia. *Psychiatr Res* 1997; 69: 71-77.
31. Lachman HM, Nolan K, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between COMT genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 835-837.
32. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J Gogos JA. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase act as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4571-4575.
33. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression, *Neuroreport*, 1998;11;9:1305-8.
34. Savas HA, Erdal ME, Yumru M, Ozen ME, Herken H. İki uçlu bozuklukta katekol-O-metil transferaz enzim geni polimorfizmi: cinsiyetin etkisi, 41. Ulusal psikiyatri kongresi 1-5 Eylül 2005.
35. Qian W, Homma M, Itagaki F, Tachikawa H, Kawanishi Y, Mizukami K, Asada T, Inomata S, Honda K, Ohkohchi N, Kohda Y. MDR1 gene polymorphism in Japanese patients with schizophrenia and mood disorders including depression. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:2446-50.
36. Turgut G, Kurt E, Sengul C, Alatas G, Kursunluoglu R, Oral T, Turgut S, Herken H. Association of MDR1 C3435T polymorphism with bipolar disorder in patients treated with valproic acid. *Mol Biol Rep.* 2009;36:495-9.
37. Barrett TB, Emberton JE, Nievergelt CM, Liang SG, Hauger RL, Eskin E, Schork NJ, Kelsoe JR. Further evidence for association of GRK3 to bipolar disorder suggests a second disease mutation. *Psychiatr Genet.* 2007;17:315-22.
38. Cataloluk O, Nacak M, Savas HA, Tutkun H, Zoroglu SS, Herken H, Barlas Ö, Arslan A. Angiotensin Converting Enzyme Gene In Turkish Bipolar Affective Disorders Patients. *Psychiatry, Neurology and Brain Research*, 2003;10:129-132.
39. Özen ME, Erdal ME, Savaş HA, Yumru M, Herken H. İki uçlu bozuklukta cinsiyetler arası genetik bir farklılık: Triptofan hidroksilaz polimorfizmi. Poster bildirisi. 41. Ulusal Psikiyatri Kongresi 15-20 Kasım Palandöken Erzurum 2005.
40. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:539-44.
41. Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull.* 2006;32:9-16.
42. Breen G, Prata D, Osborne S, Munro J, Li T, Staddon S, Sainz D, Kerwin R, St. Clair D, Collier D. Association of the Dysbindin Gene With Bipolar Affective Disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1636-1638.
43. Green EK, Raybould R, Macgregor S, Gordon-Smith K, Heron J, Hyde S, Grozeva D, Hamsheer M, Williams N, Owen MJ, O'Donovan MC, Jones L, Jones I, Kirov G, Craddock N. Operation of the Schizophrenia Susceptibility Gene, Neuregulin 1, Across Traditional Diagnostic Boundaries to Increase Risk for Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:642-648.
44. Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet.* 2001;69:428-433.
45. Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, Suhonen J, Ellonen P, Chan G, Sinsheimer JS, Sobel E, Juvonen H, Arajärvi R, Partonen T, Suvisaari J, Lönnqvist J, Meyer J, Peltonen L. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum. Mol. Genet.* 2001;10:1611-1617.
46. Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, Parker A, Meyer J, Lönnqvist J, Peltonen L. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry*. 2004;9:1037-41.
47. Macgregor S, Visscher PM, Knott SA, Thomson P, Porteous DJ, Millar JK, Devon RS, Blackwood D, Muir WJ. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol Psychiatry*. 2004; 9:1083-1090.
48. Hamsheer ML, Bennett P, Williams N, Segurado R, Cardno A, Norton N, Lambert D, Williams H, Kirov G, Corvin A, Holmans P, Jones L, Jones I, Gill M, O'Donovan MC, Owen MJ, Craddock N. Genome-wide linkage scan in schizoaffective disorder: Significant evidence for linkage (LOD=3.54) at 1q42 close to DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19q13. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62:1081-1088.
49. Sklar P, Gabriel SB, McClinnis MG, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neurotrophic factor. *Mol Psychiatry*. 2002;7:579-593.
50. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet.* 2002;71:651-655.
51. Geller B, Badner JA, Tillman R, et al. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1698-1700.
52. Demiryurek S, Savas HA, Igci M, Herken H, Gorucu S, Kara AF, Selek S, Oguzkan S, Bulbul F, Arslan A, Demiryurek AT. Association between the 196G > A (VAL66 MET) and -1360C > T (C-270T) polymorphisms of the brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder. *Neurology Psychiatry and Brain Research.* 2006;13:125-130.
53. Green EK, Raybould R, Macgregor S, Hyde S, Young AH, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G, Jones L, Jones I, Craddock N. Genetic variation at brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with rapid cycling in a UK bipolar disorder case-control sample of over 3000 individuals. *Br J Psychiatry*. 2006;188:21-5.
54. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, Sinclair M, Crombie C, Walker N, St Clair DM. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiatry*. 2005;10:208-212.
55. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, Schulze TG, Deschner M, Schmal C, Höfels S, Zobel A, Illig T, Propping P, Holsboer F, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry*. 2005;58:307-314.
56. Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A, Keri S, Janka Z. The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2003;65:15-18.
57. Treutlein J, Rietschel M. Genome-wide association studies of alcohol dependence and substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13:147-55.
58. Sklar P, Ripke S, Scott LJ, Andreassen OA, Cichon S, Craddock N, Edenberg HJ, Nurnberger Jr, Rietschel M, Blackwood D, Corvin A, Flickinger M, Guan W, Mattingsdal M, McQuillin A, Kwan P, Wienker TF, Daly M, Dudbridge F, Holmans PA, Lin D, Burmeister M, Greenwood TA, Hamsheer ML, Muglia P, Smith EN, Zandi PP, Nievergelt CM, McKinney R, Shilling PD, Schork NJ, Bloss CS, Foroud T, Koller DL, Gershon ES, Liu C, Badner JA, Scheftner WA, Lawson WB, Nwulia EA, Hipolito M, Coryell W, Rice J, Byerley W, McMahon FJ, Schulze TG, Berrettini W, Lohoff FW, Potash JB, Mahon PB, McClinnis MG, Zöllner S, Zhang P, Craig DW, Szlinger S, Barrett TB, Breuer R, Meier S, Strohmaier J, Witt SH, Tozzi F, Farmer A, McGuffin P, Strauss J, Xu W, Kennedy JL, Vincent JB, Matthews K, Day R, Ferreira MA, O'Dushlaine C, Perlis R, Raychaudhuri S, Ruderfer D, Hyoun PL, Smoller JW, Li J, Absher D, Thompson RC, Meng F, Schatzberg AF, Bunney WE, Barchas JD, Jones EG, Watson SJ, Myers RM, Aki H, Boehnke M, Chambert K, Moran J, Scolnick E, Djurovic S, Melle I, Morken G, Gill M, Morris D, Quinn E, Mühleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M, Schumacher J, Maier W, Steffens M, Propping P, Nöthen MM, Anjorin A, Bass N, Gurling H, Kandaswamy R, Lawrence J, McGhee K, McIntosh A, McLean AW, Muir WJ, Pickard BS, Breen G, St Clair D, Caesar S, Gordon-Smith K, Jones L, Fraser C, Green EK, Grozeva D, Jones IR, Kirov G, Moskvina V, Nikolov I, O'Donovan MC, Owen MJ, Collier DA, Elkin A, Williamson R, Young AH, Ferrier IN, Stefansson K, Stefansson H, Thorngorgeirsson T, Steinberg S, Gustafsson O, Bergen SE, Nimgaonkar V, Hultman C, Landén M, Lichtenstein P, Sullivan P, Schalling M, Osby U, Backlund L, Frisén L, Langstrom N, Jamain S, Leboyer M, Etain B, Bellivier F, Petursson H, Sigur Sson E, Müller-Mysok B, Lucae S, Schwarz M, Schofield PR, Martin N, Montgomery GW, Lathrop M, Oskarsson H, Bauer M, Wright A, Mitchell PB, Hautzinger M, Reif A, Kelsoe JR, Purcell SM. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet.* 2011;43:977-83. doi: 10.1038/ng.943.
59. Campos-de-Sousa S, Guindalini C, Tondo L, et al. Nuclear receptor α circadian gene variants and lithium carbonate prophylaxis in bipolar affective disorder. *J Biol Rhythms* 2010; 25:132-137.
60. Szczepankiewicz A, Skibinska M, Suwalska A, et al. No association of three GRIN2B polymorphisms with lithium response in bipolar patients. *Pharmacol Rep* 2009; 61:448-452.
61. Perlis RH, Adams DH, Fijal B, et al. Genetic association study of treatment response with olanzapine/fluoxetine combination or lamotrigine in bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:599-605.