

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

Massih Bahar¹, Mehrdad Noruzinia^{2*}, Narges Beyraghi³, Zahra Rezaei⁴

- 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

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

مسیح بهار^۱، مهرداد نوروزی نیا^{۲*}، نوگس بیرقی^۳، زهرا رضایی^۴

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

پذیرش مقاله: ۹۳/۰۳/۱۹

دریافت مقاله: ۹۲/۱۲/۲۱

چکیده

هدف: اختلال دوقطبی ۱ یک اختلال روانی شایع با عوامل پیچیده ایجاد کننده است. محور ژنتیک در بررسی این اختلال دارای اهمیت روزافزون است. ژن دیسبندین که در موقعیت 6p22.3 واقع شده از عوامل مؤثر در اسکیزوفرنیا در نظر گرفته می‌شود و همچنین برخی پلی مورفیسم‌ها 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 دیسبندین که در جمعیت‌های مختلف با این بیماری مرتبط شناخته شده‌است، هدف مطالعه حاضر است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش اثر چهار پلی مورفیسم rs2619538، rs2743852، rs1018381 و rs2619522 که در مطالعات پیشین گزارش شده‌است و هاپلوتیپ‌های آن‌ها در جمعیتی ۱۲۴ نفری متشکل از ۴۴ بیمار دوقطبی ۱ و ۸۰ کنترل همخوان به روش واکنش چندگانه پلیمریزاسیون زنجیره 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 پلی مورفیسم‌ها و اختلال دوقطبی ۱ نشان نداد. همچنین آنالیز آلل‌ها رابطه معنی‌دار آماری با ابتلا به اختلال نشان نداد. در نهایت برخلاف نتایج مطالعات قبلی، هیچ یک از هاپلوتیپ‌ها در مطالعه 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 مطالعه 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، دیسبندین، پلی مورفیسم، هاپلوتیپ، ارتباط

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی 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

بررسی ارتباط ژنوتیپ های ژن دیسبندین با ابتلا به اختلال دو قطبی ۱

دو دوره) شناخته می شود که در آن سطح خلق و فعالیت بیمار اختلال چشمگیری می یابد، این اختلال خلق در مواردی شامل فرافز خلق (Moodelevation) و افزایش انرژی و فعالیت [مانیا (Mania) یا هیپومانیا (Hypomania)] و در موارد دیگر شامل فرودخلق و کاهش انرژی و فعالیت (افسردگی) می شود [۱]. با مطرح شدن اهمیت محور ژنتیک در بررسی اختلالات اعصاب و ذهن در روانپزشکی، تلاش برای یافتن ژنوتیپ های مؤثر در فنوتیپ های این اختلال ها به خصوص با انبوهش خانوادگی (Familial Aggregation)، از اهمیت بسیار بالایی برخوردار شده است به طوری که امروزه از مهم ترین عوامل تعیین کننده تشخیصی حضور اختلال در خانواده است. بدین ترتیب تلاش برای یافتن ژنوتیپ های (هاپلوتیپ ها و پلی مورفیسم ها) مستعد کننده، بخش بزرگی از مطالعات ژنتیک پزشکی در این رشته را شامل می شود [۲].

ژن دیسبندین (Dysbindin Gene) در جایگاهی واقع شده که مطالعات فراگیر ژنومی (Genome Wide) مختلف ارتباط معنی داری با این اختلال نشان داده است. پروتئین دیسبندین با نام های Dysbindin-1, Dyttobrevin-binding protein 1, Hermansky-Pudlak syndrome 7 protein و ژن آن با نام

این پروتئین را کد می کند که در بیوژنز (Biogenesis) اندامکی در ارتباط با ملانوزوم ها (Melanosomes)، گرانول های چگال پلاکتی (Platelet Dense Granules) و لیوزوم ها نقش دارد [۳]. به نظر می رسد دیسبندین در انتقالات سیناپسی نورونی گلوتامات در مغز مؤثر است [۴]. به علاوه؛ دیسبندین در تنظیم انتقال پیام سیناپسی و پلاستیسیته نورونی مؤثر است که در اختلالات روانی نقش دارد [۵]. دیسبندین از ژن های مطرح در اختلال اسکیزوفرنیا (Schizophrenia Disorder) به ویژه علائم منفی آن است (OMIM#607145). ژن دیسبندین که در موقعیت 6p22.3 قرار گرفته است، اولین بار توسط گورنیک (Gornick) و همکاران در سال ۲۰۰۲ به عنوان یک ژن کاندید در اسکیزوفرنیا معرفی شد [۶]. از آن پس مطالعات بسیاری پلی مورفیسم های اصلی این ژن را با اختلال اسکیزوفرنیا معنی دار 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 نتیجه تجزیه و تحلیل، همبستگی ژن دیسبندین با اختلال اسکیزوفرنیا از لحاظ شواهد اپیدمیولوژی «قوی» تلقی می شود [۹].

جدول ۱ خلاصه یافته های ژنوتیپی قبلی در نشانگرهای دیسبندین در اختلال دو قطبی [۱۰]: (آل های ستاره دار تنها یک نشانگر به صورت پلی مورفیسم نشان همبستگی نشان دادند؛ N: غیر معنی دار).

ری بولد و همکاران [۱۱]	موقعیت	پلی مورفیسم	برین و همکاران [۱۲]	پای و همکاران [۱۳]	جو و همکاران [۱۴]	گی سینا و همکاران [۱۵]
بریتانیایی	پروموتر	SNPA rs2619538	اسکاتلندی	کره ای	کره ای	بریتانیایی
T	پروموتر	SNPC rs2743852	N	-	N	-
-	اینترون ۱	P1578 rs1018381	-	N	N	N
-	اینترون ۱	P1763 rs2619522	G	T*	T*	G*

Single Nucleotide Polymorphisms =SNP

اثر پلی مورفیسم ها و هاپلوتیپ های ژن دیسبندین در اختلالات سایکوتیک (Psychotic Disorder) دیگر از جمله اختلال دو قطبی، افسردگی عمیق، سایکوز (Psychosis)، مانیا سایکوتیک، افسردگی سایکوتیک و سایکوز وابسته به متافتامین (Methamphetamine) بررسی شده است. در کل، رابطه پلی مورفیسم های این ژن با فنوتیپ ها و اندوفنوتیپ ها (Endophenotype) به عنوان اجزایی از اختلالات اعصاب و ذهن مطالعه شده و در مواردی نتایج معنی داری حاصل شده

مطالعات فراگیر ژنومی (Genome Wide) مختلف ارتباط معنی داری با این اختلال نشان داده است. پروتئین دیسبندین با نام های Dysbindin-1, Dyttobrevin-binding protein 1, Hermansky-Pudlak syndrome 7 protein و ژن آن با نام

میانگین سنی ۳۱/۹ و انحراف از میانگین سن ۴/۱ از کارکنان بیمارستان و دانشجویان گرفته شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تأیید شد.

ژنوتیپ‌ها

از میان پلی مورفیسم‌های ژن دیسبندین که ارتباط معنی‌دارشان در مطالعات مختلف گزارش شده بود، ۴ پلی مورفیسم که تعدد گزارش در جمعیت‌های قفقازی داشت، انتخاب شد که در جدول ۲ نشان داده شده است [۱۵].

جدول ۲ پلی مورفیسم‌های منتخب مطالعه: ستون اول نام استاندارد پلی مورفیسم و ستون دوم نام آن در پژوهش‌های ژنتیک روانپزشکی [۱۵] است.

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

روش‌های تجربی

در این مطالعه برای بررسی پلی مورفیسم‌های ژن دیسبندین از AS-PCR (Allele-Specific PCR) [۲۲] که در گذشته Amplification Refractory Mutation System با ARMS [۲۳] نیز نامیده می‌شده استفاده شد. این روش با روش‌های Real-Time، الکتروفورز ژل آگارز و Capillary Electrophoresis قابل انجام است. در مطالعه حاضر از روشی با دقت بالا و هزینه 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 مجموعه ۸ آغازگر (Primer) متفاوت در یک محلول است؛ بنابراین برای جلوگیری از واکنش‌های متقاطع

است [۱۳، ۱۶-۱۹]. بنابراین ژن دیسبندین که به نظر 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 دیسبندین 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 گزارش شده با بیماران اختلال دوقطبی در جمعیت ایرانی بوده است.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

تعداد ۴۴ نمونه بیمار دوقطبی ۱ (۲۴ زن با میانگین سنی ۳۴/۹ و انحراف از میانگین سن ۱۰/۵ و ۲۰ مرد با میانگین سنی ۳۲/۷ و انحراف از میانگین سن ۷/۶) از بیماران بستری در کلینیک روانپزشکی بیمارستان امام حسین تهران گرفته شد. از همراهان، اولیا یا قیمین بیماران رضایت‌نامه مورد تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس دریافت شد. تشخیص بیماران با حداقل دو روانپزشک مستقل بر اساس تعاریف و معیارهای (Diagnostic and Statistical Manual) DSMIV (4th edition operational criteria) [۲۰] و با استفاده از (Structured Clinical Interview for DSM-IV) SCID [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 سابقه بیماری روانی مانند مانیا، هیپومانیا، اسکیزوفرنیا و افسردگی در خود و خانواده انتخاب شدند. تعداد ۸۰ نمونه کنترل (۴۰ زن با میانگین سنی ۳۱/۹ و انحراف از میانگین سن ۴/۶ و ۴۰ مرد با

بررسی ارتباط ژنوتیپ های ژن دیسبیدین با ابتلا به اختلال دو قطبی ۱

شبیه سازی (Simulation) این آغازگرها از نرم افزار MultiPLX استفاده شد که واکنش های آغازگر-آغازگر، آغازگر-محصول و محصول-محصول را برای تمامی آغازگرها در یک محیط محاسبه کرده و همچنین با محاسبه T_m های مختلف در نهایت مجموعه آغازگرهای سازگار را که می توانند در یک محلول به کار روند، معرفی می کند [۲۴].

همچنین برای اجزای دیگر آزمایش PCR از کیت Qiagen Multiplex PCR استفاده شد. این کیت شرایط بهینه را برای واکنش های موازی PCR در یک محلول فراهم می کند. پارامترهای انجام آزمایش در کتابچه کیت موجود است. برای تعیین درستی روش از توالی سنجی مستقیم ۱۵ نمونه توسط دستگاه Applied Biosystems 3130 Genetic Analyzer استفاده شد. آزمایش به صورت Multiplex-PCR در دو لوله مختلف واکنش ۱ و واکنش ۲ برای هر نمونه انجام شد. برای هر پلی مورفیسم دو PCR طراحی شده بود که باید در لوله های مجزا واکنش می کردند. سپس با استفاده از روش الکتروفورز آغاز ۲ درصد محصولات تفکیک و نتایج بررسی شد.

نتایج

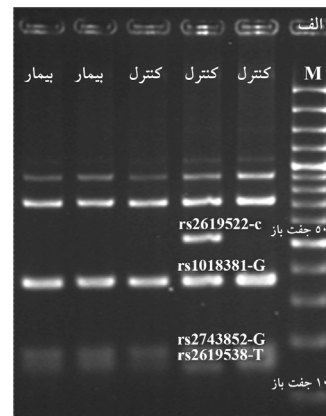
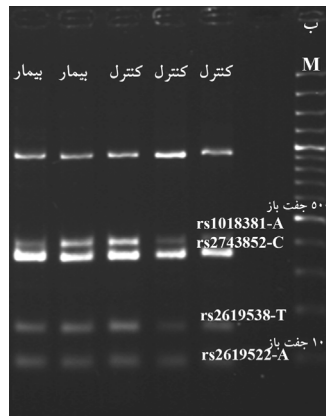
برای تعیین ژنوتیپ افراد، از ۵۲۸ جفت آغازگر شبیه سازی شده، در نهایت هشت جفت آغازگر برای هشت شکل از چهار پلی مورفیسم انتخاب شد که در دو لوله ۱ و ۲ برای دو آلل پلی مورفیسم ها وارد شد (جدول ۳) که در شکل ۱ یک نمونه از واکنش چندگانه پلیمریزاسیون زنجیره مختص آلل (Multiple Allele-specific PCR) استفاده شده در این مطالعه آمده است و نتایج به صورت باندهای مشاهده شده در الکتروفورز آغاز است. در این پژوهش میانه سن بیماران ۳۳/۹۳ سال با دامنه بین چارکی ۱۳ سال و میانه سن افراد شاهد ۳۱/۸۲ سال با دامنه بین چارکی ۸ سال بود. نسبت مرد به زن در این پژوهش ۶۳/۶۱ بود.

جدول ۳ توالی های آغازگرهای منتخب برای AS-PCR به همراه اندازه آمپلیکون (Amplicon) تبدیل به محصول PCR که برای جداسازی در الکتروفورز با ژل آغاز ۲ درصد اهمیت دارند. ردیف های زوج و ردیف های فرد جفت آغازگرهای به کار رفته در یک لوله را نشان می دهند.

اندازه آمپلیکون تبدیل به محصول PCR به جفت باز	آغازگر عقب	آغازگر جلو	پلی مورفیسم
۳۵۳	TCATGCAGGTTCCGCAC	GGGGGTGACTCACAAAACCTG	rs1018381-G
۴۱۱	AATTTCTCTGCGCTCAGGT	CCGGTGATTCAACAGCA	rs1018381-A
۱۵۱	TCCCCAGCTACAAGCTAAG	GCACAAGTACAGGCGCT	rs2619538-T
۱۵۱	TCCCCAGCTACAAGCTAAG	AGTAGCACAAGTACAGGCCCA	rs2619538-A
۵۲۸	GAAGCAGTGAGTGAGAGCTGATAG	CGCCAGGCCTTATTTTCATA	rs2619522-C
۸۸	CAGCAAGTAGAGGGGAGGAG	CTCTACCATTGGTCACCTGGA	rs2619522-A
۱۸۰	GAGAAAAGTTTGTGAAAACACCAC	CCCCCTTAAAAAGCCCTAAA	rs2743852-G
۳۷۷	GAGAAAAGTTTGTGAAAACACCAG	GAAGGCACCATCCTCTTTCA	rs2743852-C

χ^2 غیر معنی‌دار محاسبه شد. همچنین همان‌طور که در جدول ۴ آمده است، این وضعیت برای سه پلی مورفیسم دیگر rs2743852، rs1018381 و rs2619522 نیز مشاهده می‌شود.

درصد فراوانی ژنوتیپ‌های AA، TA و TT در rs2619538 در کلیه افراد مطالعه به ترتیب ۶۶ درصد، ۳۳ درصد و ۰ درصد بود. این پلی مورفیسم با P حدود ۰/۰۹ از لحاظ آماری در ارتباط با اختلال دوقطبی با آزمون



شکل ۱ الکتروفورگرام لوله‌های Multiplex Allele-Specific PCR: اندازه باندها براساس اندازه آمپلیکون تبدیل به محصول PCR مورد انتظار است که اندازه و توالی آن‌ها در جدول ۳ قابل مشاهده است. باندهای بالای ۷۰۰ جفت‌باز بی‌معنی است. از راست به چپ به ترتیب ستون‌های اول تا سوم نمونه‌های افراد کنترل و نمونه‌های چهارم و پنجم مربوط به دو فرد بیمار است. نردبان (M) از نوع ۱۰۰ جفت‌باز بوده و باند پر رنگ ۵۰۰ جفت‌باز را نشان می‌دهد. آللهای مربوط به باندها در بالای هر باند درج شده است.

جدول ۴ فراوانی ژنوتیپ‌ها و آللهای در گروه‌های بیمار و کنترل به همراه اعداد مورد انتظار از معادله هاردی-واینبرگ: در قسمت آزمون هاردی-واینبرگ P کمتر از ۰/۰۵ نشان دهنده برقرار نبودن معادله هاردی-واینبرگ است.

مقادیر مورد انتظار از معادله هاردی-واینبرگ	آزمون معادله هاردی-واینبرگ			ژنوتیپ‌ها					
	پلی مورفیسم	موقعیت روی کروموزوم ۶	آلل‌ها ۱/۲	موارد شاهد			موارد دوقطبی ۱		
χ^2 (P) (۰/۰۲۱)	rs2619538	۱۵۶۶۵۲۰۹	A/T	۱۱	۱۲	۲۲	۱۱	۱۲	۲۲
				۵۰	۳۲	۰	۳۴	۱۱	۰
				۵۳/۱۲	۲۵/۷۵	۳/۱۲	۳۴/۶۷	۹/۶۶	۰/۶۷
(۰/۰۹۶۷) ۲/۷۶									
χ^2 (P) (۰/۰۰۰۳)	rs2743852	۱۵۶۶۵۲۰۹	C/G	۱	۴	۷۷	۰	۰	۴۳
				۰/۱۱	۵/۷۸	۷۶/۱۱	۰	۰	۰
				(۰/۱۱۷) ۲/۴۵					
χ^2 (P) (۰/۳۱۳)	rs1018381	۱۵۶۵۷۰۷۰	C/T	۱	۱۳	۶۷	۱	۶	۳۷
				۰/۶۹	۱۳/۶۱	۶۶/۶۹	۰/۳۶	۷/۲۷	۳۶/۳۶
				(۰/۹۶۶) ۰/۰					
χ^2 (P) (۰/۶۶۱)	rs2619522	۱۵۶۵۷۰۷۰	G/T	۵۷	۲۴	۱	۲۸	۱۳	۲
				۵۸/۶	۲۱/۸۸	۲/۰۶	۲۷/۶۸	۱۳/۶۴	۰/۶۸
				(۰/۴۲۶) ۰/۶۳					

بررسی ارتباط ژنوتیپ های ژن دیسبندین با ابتلا به اختلال دو قطبی ۱

جدول ۵ توزیع آلی در پلی مورفیسم ها در بیماران دوقطبی ۱

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

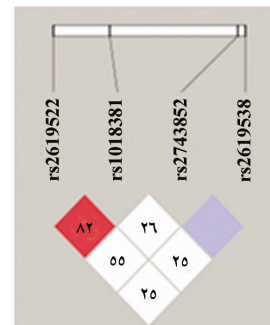
بین این هاپلوتیپ های شبیه سازی شده چهار هاپلوتیپ با بیشترین معنی داری در جدول ۶ آمده است. در ادامه نیز نقشه هاپلوتیپی بر اساس پلی مورفیسم های مشاهده شده در جمعیت ایرانی بررسی شده توسط نرم افزار Haploview ترسیم شد (شکل ۲).

از آنالیز ارتباط آلل ها با اختلال دوقطبی ۱ که نتایج آن در جدول ۵ آمده است نیز با آزمون χ^2 نتایج آماری معنی داری حاصل نشد. در بررسی هاپلوتیپ ها نیز فرکانس هیچ یک از هاپلوتیپ های شبیه سازی شده ارتباط معنی دار آماری با ایجاد حساسیت یا مقاومت با اختلال نشان نداد. از

جدول ۶ هاپلوتیپ های مؤثرتر ژن دیسبندین: آلل های پلی مورفیسم های به ترتیب از راست به چپ rs2619538, rs2743852, rs1018381 و rs2619522

هاپلوتیپ	فرکانس		آنالیز
	شاهد	بیمار	
G-C-C-T	۰/۰۳۷	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

مورد اثر پلی مورفیسم های ژن دیسبندین در ایجاد استعداد ابتلا به اسکیزوفرنیا مطرح شده است. در متآنالیزی که لی (Li) و همکارانش [۸] روی هشت مطالعه قابل بررسی (شش مطالعه مورد-شاهدی [۲۵-۳۰] و دو مطالعه آزمون عدم تعادل انتقالی یا TDT (Transmission Disequilibrium Test) [۱۰، ۳۱]) انجام دادند، از پلی مورفیسم های اصلی این ژن که در مطالعات مختلف مطرح شده بودند پنج پلی مورفیسم از هشت پلی مورفیسم مطالعه شده در پژوهش ها را به شکل معنی داری مرتبط شناختند. در سال ۲۰۰۸ آلن (Allen) و همکارانش در متآنالیزی روی ژنوتیپ دیسبندین در ۲۶۹۶ بیمار اسکیزوفرن قفقازی در مقابل ۲۸۴۹ فرد کنترل اثر معنی دار خطر احتمالی ۱/۲۳ پلی مورفیسم rs1011313 را در ایجاد استعداد ابتلا به این اختلال دریافتند [۳۲]. بر اساس راهنمای شواهد تجمعی



شکل ۲ نقشه هاپلوتیپی مشاهده شده در ژنوتیپ های نمونه های ۱۲۴ فرد ایرانی بررسی شده: رنگ قرمز نشان دهنده ناتعداد پیوستگی (Linkage Disequilibrium) بین دو پلی مورفیسم rs2619522 و rs1018381 است.

بحث

از سال ۲۰۰۱ که دیسبندین مورد توجه پژوهشگران قرار گرفت، پژوهش های متعدد و گاهی با نتایج ناهماهنگ در

و نیز، نتیجه همبستگی ژن دیسیندین با اختلال اسکیزوفرنیا از لحاظ اعتبار اپیدمیولوژی «قوی» تلقی می‌شود [۹]. همچنین در سال ۲۰۱۲، عزیززاده و همکاران در یک جمعیت ایرانی با ۱۱۵ بیمار غیرخویش و همین تعداد فرد سالم، با انجام مطالعه مورد شاهدی اثر پلی مورفیسم‌های ژن دیسیندین را در جمعیت ایرانی در اختلال اسکیزوفرنیا بررسی کردند که در آن تنها رابطه یکی از پلی مورفیسم‌ها با اسکیزوفرنیا از لحاظ آماری تأیید شد [۳۳].

در مطالعات ژن دیسیندین در اختلال دوقطبی، چند مطالعه روی دست‌کم دو تنوع جمعیتی صورت پذیرفته است. در حداقل سه جمعیت قفقازی و دو جمعیت کره‌ای پلی مورفیسم‌هایی مرتبط با اختلال دوقطبی یافت شده است. در اولین مطالعه ژنوتیپ‌های دیسیندین در بیماران اختلال دوقطبی، ری‌بولد (Raybould) و همکارانش ۷۲۶ بیمار اختلال دوقطبی ۱، بر اساس معیارهای DSM-IV، با اصالت بریتانیایی را از نظر پلی مورفیسم‌ها بررسی کردند [۱۱]. در ادامه برین (Breen) و همکارانش در سال ۲۰۰۶ ژنوتیپ‌های دیسیندین را در ۲۱۳ بیمار اختلال دوقطبی بررسی کردند [۱۲]. در جمعیت کره‌ای که بر اساس HapMap توزیع فراوانی آلی مشابه جمعیت چینی هان گزارش شده است [۳۴]، دو مطالعه مستقل به بررسی ژنوتیپ‌های دیسیندین در بیماران اختلال دوقطبی پرداخته‌اند؛ در سال ۲۰۰۷ جو (Joo) و همکارانش در پژوهشی با مطالعه ژنوتیپ‌های ۱۶۳ بیمار اختلال دوقطبی و ۳۵۰ کنترل بر اساس معیارهای DSM-IV، دو پلی مورفیسم rs2619538 و rs2619522 را بررسی کردند [۳۴]. در همان سال پای (Pae) و همکارانش در جمعیت دیگری از بیماران اختلال دوقطبی کره‌ای به همین مطالعه پرداختند [۱۳]. بار دیگر گی‌سینا (Gaysina) و همکاران در سال ۲۰۰۸ به مطالعه تغییرات ژن دیسیندین 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 rs1011313، rs3213207، rs2005976 و rs2619522 که قبلاً ارتباطشان با اختلال دوقطبی مشاهده شده بود، خبر دادند [۳۵].

در مطالعه ری‌بولد و همکارانش ارتباط پلی مورفیسم‌های rs2619539، rs3213207 و rs2619538 با اختلال دوقطبی بررسی شد که در آن پلی مورفیسم rs2619538 با زیرگروه سایکوتیک این بیماران یک ارتباط معنی‌دار آماری نشان داد ($P=0/003$). در حالی که مطالعه حاضر بین این پلی مورفیسم و اختلال رابطه معنی‌دار نشان نداد ($P=0/138$). البته می‌توان دسته‌بندی کردن بیماران را بر مبنای سایکوز عامل مهمی در این ناهمخوانی به حساب آورد [۱۱]. بسیاری از متخصصان در این زمینه معتقدند که دسته‌بندی این بیماران بر اساس جزئیات، احتمال یافتن ارتباط معنی‌دار را افزایش می‌دهد [۳۶]. برخلاف یافته‌های ری‌بولد و مطابق با یافته‌های بررسی حاضر، برین و همکاران رابطه معنی‌داری ($P>0/05$) بین rs2619538 و اختلال دوقطبی مشاهده نکردند. ولی آنان یک هاپلوتیپ ۵ پلی مورفیسمی را مرتبط یافتند که rs2619522 می‌توانست به‌عنوان پلی مورفیسم نشان آن به‌کار رود [۱۲]. این پلی مورفیسم در مطالعه جو و همکاران در جمعیت کره‌ای با اختلال دوقطبی ۱ نیز مرتبط یافته شد ($P=0/014$) در حالی که رابطه مشاهده شده این پلی مورفیسم با بیماری در مطالعه حاضر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/436$). در مطالعه دیگری پای و همکاران روی ۱۵۱ بیمار دوقطبی و ۴۷۸ فرد شاهد سه پلی مورفیسم rs2005976، rs760761 و rs2619522 با آلل‌های به‌ترتیب A-T-G یک اثر محافظتی نشان دادند (P کمتر از $0/00006$) در این مطالعه نیز rs2619522 به‌عنوان پلی مورفیسم نشان (Tag SNP) از لحاظ آماری معنی‌دار دیده شد در حالی که خود به تنهایی خصوصیات محافظتی یا خطرزایی معنی‌دار آماری را نشان نداد. این مشاهده منطبق بر نتایج بررسی حاضر بود که رابطه معنی‌دار آماری بین این پلی مورفیسم و اختلال دوقطبی دیده نشد ($P=0/436$) [۱۳]. در

بررسی ارتباط ژنوتیپ های ژن دیسبندین با ابتلا به اختلال دو قطبی ۱

لایه بندی جمعیتی را رد کند. لایه بندی جمعیتی نیز می تواند از عوامل بالقوه ناهمخوانی در نتایج مطالعات ژنوتیپی باشد. برای رد لایه بندی 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 پلی مورفیسم ها بسیار وابسته به جمعیت مورد مطالعه است. به علاوه اندازه اثر یک متغیر خاص می تواند در بین جمعیت های مختلف متفاوت باشد. اختلافات بالقوه در معماری ژنتیکی یک نمونه جمعیتی احتمالاً می تواند الگوهای ارتباطی مشاهده شده را توضیح دهد. در مورد اختلاف در هاپلوتیپ های مشاهده شده نیز می توان به فرضیه هایی از این دست اشاره نمود. مطالعه ماتسودی [۷] که با استفاده از مطالعات قبلی برای ژنوتیپ های مؤثر در اسکیزوفرنیا یک نقشه مرجع با تراکم بالا تصنیف کرد نشان می دهد که هاپلوتیپ های مرتبط گزارش شده در مطالعات منتشر شده در معرفی یک واریان سببی مشترک مؤثر در لوکوس دیسبندین ناهمخوان اند [۲۶، ۲۷، ۳۰، ۳۱، ۳۷] و هاپلوتیپ مرتبط متفاوتی را نسبت به هاپلوتیپی که در مطالعات ابتدایی گزارش شده است، معرفی می نماید [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 هاپلوتیپ ها حتی در جمعیت های مشابه، حمل می شود [۴۰]. در نهایت بسیاری از محققین این رشته طبقه بندی قدیمی و کلی اختلال دوقطبی را عامل ناهمخوانی مطالعات ارتباطی یا حتی نیافتن ارتباط با بسیاری از ژن ها می دانند [۲]. به عبارت دیگر؛ این پژوهشگران اختلال دوقطبی را مجموعه متنوعی از فنوتیپ های روانی می دانند که ناهمگنی آن ها مانع از مرتبط یافتن شان با ژنوتیپ های خاص می شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از رساله دکتری تخصصی رشته ژنتیک

رابطه با تفاوت در گزارش های ارتباط بین پلی مورفیسم های دیسبندین و اختلال دو قطبی می توان به چند دلیل احتمالی اشاره نمود. به طور کلی گزارش شده است که آلل های مرتبط با این اختلالات در نتایج مطالعات مختلف تفاوت دارد. یک توضیح بالقوه برای تفاوت های مشاهده شده این است که تا به امروز طراحی اکثریت مطالعات ارتباطی، احتمال یافتن پلی مورفیسم های دارای نقش مستقیم بیماری زایی را که در عملکرد دیسبندین اثر داشته باشد، کاهش می دهد. مطالعات اصلی، پلی مورفیسم ها را از میان پایگاه های اطلاعاتی عمومی با فرض داشتن ناعادل پیوستگی (LD) کافی با واریان های عملکردی (Functional Variants) انتخاب نموده است تا بتواند یک نتیجه معنی دار برای ارتباط بگیرد. اکثر مطالعات تکرارپذیری نیز اقدام به شناسایی این واریان های عملکردی ننموده است. بنابراین این مطالعات نیز بر این فرض تکیه کرده است که در نمونه هایشان پلی مورفیسم های مورد بررسی با واریان های عملکردی در پیوستگی اند. با این حال یک مطالعه که برای شناسایی واریان های سببی (Causal Variants) دیسبندین تلاش نمود، با غربالگری تمام اگزون ها و پروموتورهای مشهور، برای تعیین پلی مورفیسم ها دست به روشی مستقیم زد. حتی در آن مطالعه نیز آنالیز هاپلوتیپیک منجر به ارتباط آماری معنی دارتر نسبت به تک نشانگرها شد که باز هم نشان می دهد انواع سببی حقیقی هنوز مشخص نشده است [۳۰].

در نتیجه یکی از پدیده هایی که بیشترین توضیح احتمالی را در مورد اختلاف بین نتایج مطالعات و همچنین عدم ارتباط در این مطالعه دارد ناهمگونی آلی (Allelic Heterogeneity) است که در آن چندین متغیر ایجاد کننده خطر در جایگاه دیسبندین وجود دارد. در نهایت با این که این مطالعه با این ابعاد توانسته است به شکل معنی داری ارتباط این پلی مورفیسم ها و اختلال دوقطبی را بررسی کند، به علت محدودیت ها تعداد نمونه های بررسی شده نمی تواند پدیده

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

- 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*

- 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-Dalooi 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,

- 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.