

A BIPOLÁRIS BETEGSÉG ÉS A SZKIZOFRÉNIA GENETIKAI HÁTTERÉNEK VIZSGÁLATA (BEVEZETÉS)

Gaszner Gábor

Jahn F. Kórház I. Pszichiátriai Osztály, Budapest

Érkezett: 2007. június 05. Elfogadva: 2007. június 10.

ÖSSZEFOGLALÁS

A bipoláris betegség (Bpb) és szkizofrénia (Sch) örökletessége jól ismert tény, többek között iker-vizsgálatokkal igazolják genetikai hátterüket. Postmortem szuicid mintából végzett génspecifikus vizsgálatok alkalmasak ezen betegségek etiológiájában érintett génmutációk felderítésére. Számos gén játszik szerepet a módosult szignál transzdukcióban. Ezen kulcsgének által expresszált enzimek eddig még feltáratlan interakciója, kapcsolatrendszere tehetné lehetővé a Bpb és Sch genetikai rizikója meghatározását. Az intracelluláris enzimrendszereket megcélozva a Bpb és Sch patogenezisébe avatkozhatnánk be, valamint módosíthatnánk a neuroplaszticitást, ezáltal új pszichofarmakonok fejlesztésére nyílt lehetőségek.

KULCSSZAVAK: bipoláris betegség, szkizofrénia, génexpresszió, szignál transzdukció, neuroplaszticitás

RESEARCH IN THE GENETIC BACKGROUND OF BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIA (INTRODUCTION)

The heritability of bipolar disorder (Bpd) and schizophrenia (Sch) is a well known fact, twin studies are applied to estimate the contribution of the genetic background. Gene linkage studies provided from suicidal brain samples are used to identify mutation of susceptibility genes involved in the etiology. Numerous genes are playing role in the altered signal transduction pathways. Based on the combined effects and functional interactions between the enzymes expressed by these key genes, it could be possible to estimate the genetic risk. Through targeting the intracellular enzymes we can affect the pathogenesis and modify neuronal plasticity of Bpd and Sch, thus developing new psychopharmacs.

KEYWORDS: bipolar disorder, schizophrenia, gene expression, signal transduction, neuronal plasticity

Bevezetés

A bipoláris betegség (Bpb) és szkizofrénia (Sch) örökletessége jól ismert tény, ikervizsgálatokkal igazolják genetikai hátterüket. A nemzetközi irodalom alapján a monozigóta konkordancia Bpb-ben 40-70% közötti, szkizofrén spektrumú pszichózisban 35-85% (Sadock, Sadock 2003).

Ezen betegségek kialakulásának valószínűsége függ környezeti, valamint genetikai tényezőktől. A klinikumban gyakran tapasztalható személyre szabott variabilitás az alkalmazott pszichofarmakonok hatásossága terén. Az egyéni eltérések elbírálásában a Bpb és Sch etiológiájában szerepet játszó gének mutációs spektruma nyújthat támpontot.

Ezen kulcsgének expresszióját feltérképezhetjük az általuk kódolt fehérjék, enzimrendszerek szignál transzdukcióra gyakorolt hatásában.

Módszerek

Postmortem szuicid mintából végzett, a teljes genomot lefedő vizsgálat a Bpb és Sch genetikai rizikója és az egyes génvariánsok közötti összefüggést hivatott feltárni (Harrison, Owen 2003).

Patofiziológiájuk abnormalis neurobiológiai mechanizmusokon követhető nyomon, melyek a kulcsgének által kódolt enzimek bonyolult interakciójában nyilvánul meg. Adott szignál transzdukciós folyamatban érintett enzim expresszáló-

dása kontroll – azaz nem Bpb illetve Sch szuicid – mintához viszonyítva eltérő aktivitást mutathat.

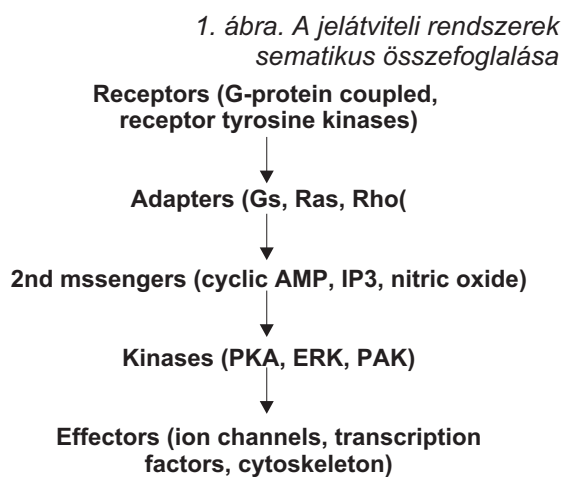
Kvantitatív reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció (RT-PCR), illetve Western-blot metodikával elsősorban prefrontális és hippocampális mintából nyert messenger ribonukleinsav (mRNS), valamint protein expresszivitást mérve térképezhetjük fel a keresett nyomvonalat.

Eredmények

Post mortem izolált prefrontális cortex, hippocampus, különböző Brodmann-area, amygdala, nucleus accumbens minták kontroll-csoporthoz viszonyított mRNS expresszióját alapul véve a következő legfontosabb jelátviteli mechanizmusok játszanak szerepet a Bpb és az Sch patofiziológiájában:

- Adenil cikláz (cAMP)
- Guanozid-trifoszfát kötő fehérje (G Protein)
- Foszfinozid rendszer: proteinkináz C (PKC), foszfolipáz C (PLC)
- Tyrozin receptorkináz
- Növekedési faktorok: extracelluláris szignál vezérelte kináz (ERK), mitogén aktiválta proteinkináz (MAP)

A következő ábrán a jelátviteli rendszerek sematikus összefoglalása található:



Összetett rendszerük megértéséhez a transzkripció, transláció degradálódását kell követnünk (Bohn, Caron 2000): intracelluláris jelátviteli mechanizmusokon keresztül aktiválódó receptorokhoz kapcsolt second messenger, illetve proteinszintekbenben változásokat tapasztalhatunk (Barrett, 2003; Hayashi, 1999). A neuronok szinaptikus aktiválódása mérhetővé válik hosszú távú hatásként a transzkripció válaszreakcióban, közvet-

ve mRNS (RT-PCR) és protein (Western-blot) detektálásával.

A legfontosabb szignál transzdukciós mechanizmusok intracelluláris second messengerek révén triggerelik azokat a jelzőrendszereket, melyek neuronális válaszreakciót kiváltva a Bpb, valamint a Sch esetében megváltoztatják a neuronális plaszticitást, gátolják a neurogenézist, tehát klinikai tünetek kialakulásához vezetnek.

Megbeszélés

A Bpb és Sch patogenezise, a kulcsgének által kódolt hibás enzim-interakciók, módosult szignál transzdukció révén a neuroplaszticitás, azaz a sejtproliferáció, differenciálódás, neuroprotekciónak az eredménye.

A Sch fejlődésemélete alapján az etiológiai és patogenetikus tényezők még a betegség kialakulása előtt kezdik kifejteni hatásukat. Az egyes idegsejt-hálózatok sérülékenysége elsősorban a prefrontális cortex és hippocampus terén számottevő, ugyanakkor felnőttkori neurogenézis által rekonstruálásra is van lehetőség. A szinaptikus plaszticitás a neurotrofikus faktorok révén kortikális újraszerveződést eredményezhet (Aarts M, Tymianski M, 2002).

A módosult, hiányos másodlagos hírvivők rendszere pótolható gyógyszeres kezeléssel, azonban ez időigényes (Williams RS, Harwood AJ, 2002). A gyógyszerekkel befolyásolt neuronok adaptációja, intracelluláris jelátviteli mechanizmusainak aktiválódásától, végső soron a génexpressziótól függ. Ezzel is magyarázható az antidepresszánsokra, antipszichotikumokra adott egyéni latencia.

Következtetés

A „szinaptikus terápia” kivitelezéséhez a neuronális szignáltranszdukció, különös tekintettel a neurotrofikus faktorok aktiválására vonatkozó ismeretanyag kibővítése szükséges (Sheng M, Kim MJ, 2002). A molekuláris biológia vívmányait a pszichofarmakológiába átültetve elsősorban az intracelluláris, nem interszinaptikus jelátviteli mechanizmusokat kell megcéloznunk (Riley, Kendler 2006). Ezen intracelluláris változások több ponton is hozzáférhetőek, ezáltal a gyógyszeres kezelés spektruma kiszélesedik.

Levelezési cím:
Dr. Gaszner Gábor
1204 Budapest, Köves u. 1.
E-mail: gasznergabor@yahoo.com

IRODALOM

- Aarts M, Tymianski M: Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. *Science*. 2002;298:846.
- Barrett TB. Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2003, Volume 8, Number 5, Pages 546-557
- Bohn LM, Caron MG: Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature*. 2000;408:720
- Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet*, 2003, 361 (9371): 1828-29, author reply 1829-30.
- Hayashi T, Umemori H, Mishina M, Yamamoto T: The AMPA receptor interacts with and signals through the protein tyrosine kinase Lyn. *Nature*. 1999;397:72.
- Sadock B.J., Sadock V.A. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 8th edition
- Riley B, Kendler KS. Molecular genetic studies of schizophrenia. *Eur J Hum Genet* 2006, 14(6):669-680.
- Sheng M, Kim MJ. Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science*. 2002;298:776.
- Williams RS, Harwood AJ: A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*. 2002;417:292.
- Xia J, Linden DJ. Cerebellar long-term depression requires PKC-regulated interactions between GluR2/3 and PDZ domain-containing proteins. *nEURON* 2000, 28:599.