نگاهی به مبنای ژنتیکی بیماری اسکیزوفرنی روان پریشی و میل به خودکشی

● دکتر داریوش فرهود
دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه/ اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران
کلینیک ژنتیک دکتر فرهود، تهران، ایران

● عاتکه بهادری
کلینیک ژنتیک دکتر فرهود
تهران، ایران

چکیده

تقریباً ۱ میلیون نفر در سراسر جهان سالیانه در اثر خودکشی که نوعی اختلال روانی است، جان خود را از دست می‌دهند. خودکشی فنوتیپ رفتاری پیچیده و چند منظوره است و ریشه‌ای ژنتیکی دارد. سابقه خانوادگی این اختلال، خطر ابتلا به آن را افزایش می‌دهد. مطالعات خانوادگی و مطالعه دوقلوها نشان داده که وجود پایگاه‌های ژنتیکی و محیطی رفتار خودکشی را ایجاد می‌کند. مطالعات خانوادگی در این مورد، به منظور بررسی میزان رفتارهای پرخطر خانواده‌ها طراحی شده است. بیشتر مطالعات نشان می‌دهد که میزان این رفتار پرخطر، در بستگان قربانیان خودکشی، بیشتر است. همه گزارش‌ها افزایش میزان خودکشی در فرزندان والدینی که تجربه خودکشی داشته‌اند، نسبت به فرزندان والدینی که خود کشی را تجربه نکرده‌اند را به اثبات رسانده‌اند.

کلیدواژه: اختلالات روانی، مطالعات خانوادگی مطالعه دوقلوها

مقدمه

در حالی که مطالعات رجیستری جمعیت از مزیت قدرت آماری بالا برخوردار است، ممکن است در تشخیص روانپزشکی و رفتار خودکشی دقیق نباشند. در مطالعه سوابق خودکشی در سال‌های ۱۸۸۰ تا ۱۹۸۰ در یک جامعه، ۲۶ خودکشی در چهار خانواده گزارش شد که در همه آن‌ها اختلالات خلقی شدید دیده می‌شد. پژوهشگران همچنین خانواده‌های دیگر را که تحت تأثیر اختلالات خلقی چندگانه قرار داشتند پیدا کردند، اما هیچ سابقه رفتار خودکشی نداشتند. این نشان می‌دهد که وجود اختلالات خلقی ممکن است یکی از عوامل خطر برای خودکشی باشد، اما عوامل دیگری هم احتمالاً نقش مهمی ایفا می‌کنند. به همین ترتیب، نشان داده شده که در بستگان قربانیان خودکشی دوقطبی در مقایسه با بستگان بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی که خودکشی نداشتند، خطر ابتلا به خودکشی افزایش داشته است (۱).

یک مطالعه آینده نگر برای بررسی خطر ابتلا به افکار خودکشی یا تلاش در پسرانی که مادران افسرده دارند و اقدام به خودکشی کرده‌اند یا فکر این کار را در سر داشتند، انجام شد. آن‌ها بیشتر از ۵۰٪ افزایش خطر ابتلا به افکار خودکشی یا تلاش نسبت به فرزندانی که مادران آن‌ها هرگز خودکشی نکرده بودند، یافتند. از بحث مذکور، مطالعات خانوادگی یک مؤلفه ژنتیکی رفتار خودکشی را پشتیبانی می‌کند. آن‌ها شواهدی ارائه می‌دهند که رفتار خودکشی ارثی شامل هر دو اقدام فکر به خودکشی و عملی کردن فکر آن است.

مطالعات دوقلوها برای ارزیابی میزان تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی بر فنوتیپ در یک جمعیت طراحی شد و به منظور بررسی این مطالعه، دوقلوهای در معرض خطر ابتلا به خودکشی بررسی شدند. آن‌ها همچنین خطر ابتلا به

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-10-16]

خودکشـــی بین جفت مونوزیگوت دوقلو (MZ) و دو جفت دوقلو (DZ) را با هم مقایســه کردند در حالی که فرض بر این است که عوامل محیطی بین MZ و DZ مشابه هستند و گــزارش در رابطه با میزان همخوانی خودکشـــی در جفت دوقلوهای MZ و DZ منتشــر شد. کالمن (۱۹۵۳) میزان سازگاری MZ را ۵٫۶٪ (۱۸٫۱) در مقایسه با DZ سازگاری ۰٪ (۰٫۲۱) گزارش کرد (۲).

بیشــتر مطالعات منتشــر شــده که ژن‌هــای کاندید در رفتارهای خودکشی را ثبت می‌کند در پایگاه داده مطالعات انجمن ژنتیک (SBGAS) که توسط گروه مک گیل برای مطالعات خودکشی است، نگهداری می‌شود.

سیســتم انتقال عصبی سروتونین بیشــترین توجه را در مطالعــات ژنتیکــی مربوط بــه رفتارهای خودکشــی را به خود جلب کــرده که عمدتاً به نقش ســروتونین در تنظیم خلقــی اشــاره دارد و مطالعــات نشــان داده کــه عملکرد ســروتونین در قربانیان خودکشــی به طــور خاص، غلظت مایــع مغزی نخاعــی ســرم در متابولیت های ســروتونین ۵-هیدروکســی اندولئیــک اســید (5HIAA) در بیماران خودکشــی تغییــر یافتــه اســت. ژن کــد گــذاری شــده (SLC6A4, 37.8 kb at 17q11.1-q12) یکــی دیگــر از کاندیداهای مــورد نظر برای مطالعــه ژنتیک این اختلال رفتاری اســت که هدف اصلی بســیاری از داروهای ضد افســردگی معمول است. نشان داده شده است که بیان HTT5در مناطق قشر پیش فرونتال تکاملی کاهش یافته است (۳ و ۲).

بحث و نتایج

بیــش از ۱۰ مطالعــه یافته‌هایــی از اثــرات منفــی مربــوط بــه HTR1A را در رفتــار خودکشــی گــزارش کرده‌انــد. بیشــتر مطالعــات بــه پلی مورفیســم promoter C-1019G (rs6295) متمرکز شده است، کــه در توالــی توافق برای یک ســرکوبگر رونویســی به نام DEAF-1 مرتبط با هســته Lemonde قرار دارد، با آلل C که دارای اتصال بالاتر وابستگی نسبت به آلل .G به این ترتیب، آلل G نشان دهنده یک نوع سرکوب نشده و یا بیان بالایی است.

MAOA یک آنزیم میتوکندری اســت که منوآمینی‌ها را از جملــه دوپامیــن، نوراپی نفرین و ســروتونین تخریب می‌کنــد. این هــدف اصلــی مهــار کننده‌هــای مونوآمین اکســیداز (MAOI) از جمله داروهای ضد افسردگی است. فعالیــت بالای آنزیــم MAOA در منطقــه هیپوتالامیک قربانیان خودکشــی گزارش شده اســت. ژن MAOA به Xp11.23-p11.4 متصل اســت. ایــن آلل ها همچنین با ســطوح بالاتر و پاسخ کمتر به ســروتونین با اندازه گیری افزایش ســطح پرولاکتین مرتبط اســت. دو پلی مورفیسم اضافی، EcoRV (rs1137070) و Fnu4HI (rs6323) با تغییرات فعالیت آنزیم همراه بوده است. VNTR پروموتر در بیش از هشت مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. پیدا کردن ۱۳۲ بتا آلل ۳ با خطر ابتلا به خودکشــی در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی همراه است. پژوهشگران همچنین تجزیــه و تحلیل کردند که آلــل T-Fnu4HI (rs6323) با خطر خودکشــی در همان نمونه ارتباط دارد. در نمونه‌ای از اقدامات خودکشــی بستری شده با تشخیص‌های مختلف یافت شــد که آلل هــای ۲ و ۳ در اقدامات خشــونت آمیز بیش از حد ارائه شــده‌اند. پلی مورفیســم های دیگر در این ژن ۹۰٫۶۶ کیلوبایــت بایــد برای ارتبــاط احتمالی با رفتار خودکشــی مورد بررســی قرار گیرند. تنها یــک مطالعه ژن MAOB 115.8 kb را کــه همــراه بــا MAOA همراه با تلاش‌های خودکشی اســت، کشف شد. نویسندگان هیچ یک از یافته‌های مهم را با دو پلی مورفیسم MAOB مورد بررسی قرار ندادند (۴).

سیســتم دوپامین یک هدف اصلی بــرای تحقیق ژنتیک خودکشی نیســت. مطالعات اندکی در مورد تغییرات سطح دوپامین (و نوراپی نفرین) در بافت مغزی قربانیان خودکشی انجام شده است.

هیدروکسیلاز Tyrosine (TH) یک ژن ۷٫۹ کیلوبازی کوچک اســت کــه در کرومــوزوم ۱۱ p15.5 واقع شــده اســت. یافته‌های اساســی قابل توجهی در بین هشت تکرار نوکلئوتیــدی در تترا نکلوئوتید در منطقــه پروموتر TH و اقدامات خودکشــی در مقایســه با افراد کنترل کننده سالم بین دو تابع تقریباً 252 bp گزارش شده است.

کاهش میزان فاکتــور نوروئرتفیک مغزی (BDNF) در

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-10-16]

افراد مبتلا به خودکشی گزارش شده است. از SNP های منطقه‌ای، پلی مورفیسم Val66Met (rs6265) توجه بیشتری را در مطالعات ژنتیک خودکشی به خود جلب کرده است. مطالعات اولیه این پلی مورفیسم عملکردی را با تلاش‌های خودکشی مرتبط نمی‌کند. اکثر مطالعات اخیر، آلل Met را گزارش کرد که با تلاش‌های خودکشی در زمینه تشخیص‌های مختلف روانپزشکی، از جمله اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی و افسردگی مطالعات تکمیلی Val66Met را در ارتباط با خودکشی گزارش نمی‌کند، یا باعث بدتر شدن رفتار خودکشی در نوجوانان مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان می‌شود (۲).

چهار نوع مطالعه خودکشی در مورد ژن DRD2 گیرنده دوپامین (11q22-q23) منتشر شده است. اخیراً آلل Ins و همچنین آلل A2 از پلی مورفیسم TaqIA را که در اقدامات خودکشی در مقایسه با کنترل‌های سالم بیش از حد نشان داده شده است، گزارش شد. هنگام تحلیل مارکرهای DRD2 باید توجه داشته باشید که، همانند HTT 5، بسیاری از این نشانگرهای DRD2 در تعدادی از اختلالات روانپزشکی دخالت دارند (۴ و ۳).

اسکیزوفرنی (روان گسیختگی) بیماری شدید روانی است که به طور میانگین، حدود ۱ درصد از مردم جهان به آن مبتلا هستند. اسکیزوفرنی نوعی بیماری هتروژن است و با هیچ یک از آزمون‌های تشخیصی آزمایشگاهی قابل شناسایی نیست. این بیماری توسط نشانه‌های مثبت و منفی شناخته می‌شود. نشانه‌های مثبت شامل توهم، هذیان گویی، تفکرات و سخنان سازمان دهی نشده و نشانه‌های منفی شامل از دست دادن احساسات، ناتوانی در سخن گفتن، ارتباط و تعامل برقرار نکردن با دیگران و نقص در ادراک و شناخت است (۵). در اسکیزوفرنی مانند دیگر بیماری‌های چند عاملی و پیچیده، عامل‌های ژنتیکی از جمله ژن‌های مستعد بیماری، اپی ژنتیک و عوامل محیطی مشارکت دارند. مطالعات خانوادگی و به ویژه بررسی دو قلوها، نقش عوامل ژنتیکی را در پیشرفت این بیماری و نیز چندین ژن با خطر بالا را که با این بیماری همراهی دارند، نشان داده است. پژوهش‌های گسترده نشان داده‌اند که ژن‌های دیسبانیدین (Dysbindin)، نوروگلین 1(Nerugulin1) و DISC1 از مهم‌ترین آنهاست (۶).

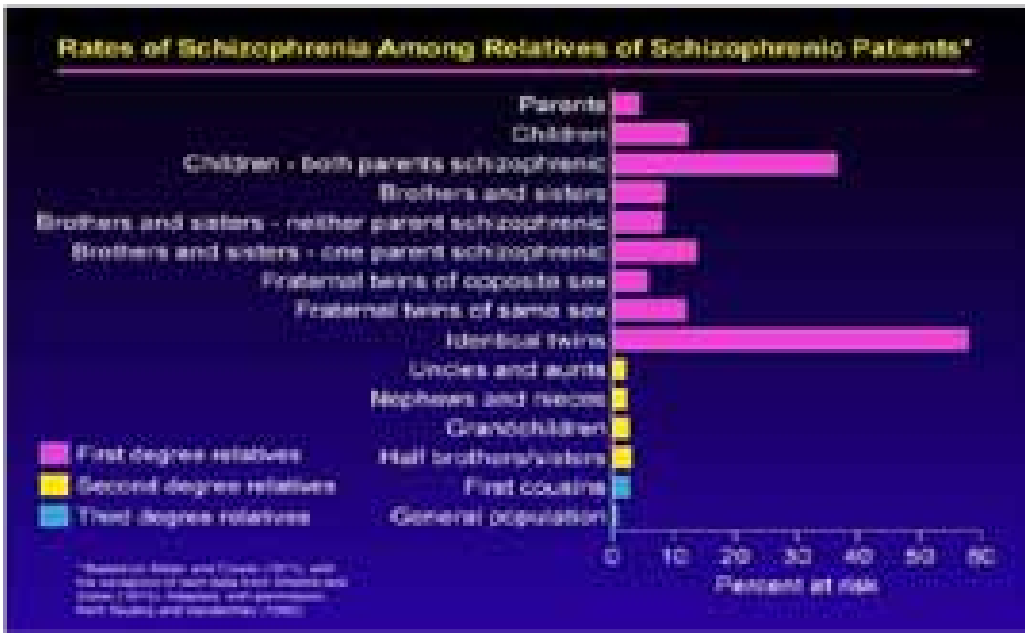
DISC1: اولین بار در یک خانواده بزرگ اسکاتلندی در سال ۱۹۹۰ با جا به جایی کروموزومی t(1;11)(q42;q14.3) این ژن با اسکیزوفرنی، اختلالات دوقطبی و افسردگی‌های عود کننده همراهی نشان داد. بررسی‌های همراهی این ژن در جمعیت‌های فنلاندی، تایوان و بریتانیا انجام شد (۷).

ژن نوروگلین ۱ و گیرنده B4 عامل رشد اپیدرمی: این ژن یکی از ژن‌های بزرگ و دارای اگزون فراوان است که بر روی کروموزوم 8p قرار دارد. این ژن در سیستم عصب مرکزی و فرآیندهای مربوط به اسکیزوفرنی نقش‌های متنوعی دارد که نوع میلین دار شدن، ارتجاعی بودن نورونی، گسترش بین نورونی مربوط به سیستم گابا و میان گیرنده‌های دوپامین، سروتونین و انتقال دهنده‌های مونوآمین از جمله آن است. NRG1 و گیرنده آن Erb4 با اسکیزوفرنی همراهی دارد. پژوهش‌های سال ۲۰۱۲ نشان داده است که NRG1 و DISC1 به طور مستقیم به یک مسیر مشترک میانجی گری شده توسط گیرنده‌های Erb و مسیر پیام‌دهی p13k/AKT1 مرتبط می‌شوند (۹ و ۸).

ژن PCM1:Pericentriolar Material(PCM1) دیگر ژن مستعد به اسکیزوفرنی است که میانکنش مستقیم با DISC1 دارد. بررسی‌ها نشان داده که شماری از هاپلوتیپ های لوکوس PCM1 با اسکیزوفرنی همراهی دارد. یک مطالعه شاهد موردی در انگلستان در سال ۲۰۱۰، کاهش نسبی در حجم ماده خاکستری را در مقایسه با بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی همراه با non-PMC1 نشان داد (۱۱ و ۱۰).

ساز و کارهای اپی ژنتیک در اسکیزوفرنی: بر اساس مطالعات فرضیه‌هایی ارائه شده مبنی بر این که شاید در به وجود آمدن بیماری اسکیزوفرنی تفاوت در تعداد نسخه از یک ژن نقش داشته باشد (۶).

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-10-16]



(Image Source: Debby Tsuang, M.D., M.Sc., University of Washington/VAPSHCS
Special thanks to Dr. Kristin Cadenhead, UCSD)

References

1- Blashfield RK, Keeley JW, Flanagan EH, Miles SR (2014) The cycle of classification: DSM-I through DSM-5. Annu Rev Clin Psychol 10:25–51

2- Stahl SM (2013) The last Diagnostic and Statistical Manual (DSM): replacing our symptom-based diagnoses with a brain circuit-based classification of mental illnesses. CNS Spectr 18:65–68

3- American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), 5th edn. American Psychiatric Publishing, Washington DC

4- Eaton NR (2014) Transdiagnostic psychopathology factors and sexual minority mental health: evidence of disparities and associations with minority stressors. Psychol Sex Orientat Gend Divers 1:244–254

5- Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ et al. (2008):Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. Nat Genet; 40: 827–834.

6- Zou Z, Liu C, Che C, Huang H. (2014):Clinical genetics of Alzheimer›s disease. Biomed Res Int: 291862.

7- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014):Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature; 511: 421–427.

8- Purcell SM, Moran JL, Fromer M, Ruderfer D, Solovieff N, Roussos P et al. (2014): A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. Nature; 506: 185–190.

9- Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T. (2013): Association of the BDNF C270T polymorphism with schizophrenia: updated meta-analysis. Psychiatry Clin Neurosci; 67: 123–125.

10- Connell, A.M., McKillop, H.N., & Dishion, T.J. (2016). Long- term effects of the family check-up in early adolescence on risk of suicide in early adulthood.Suicide and Life-Threaten-ing Behavior,46(Suppl 1), S15–S22.

11- Czyz, E.K., Berona, J., & King, C.A. (2015). A prospectiveexamination of the interpersonal-psychological theory of suicidal behavior among psychiatric adolescent inpatients. Suicide and Life-Threatening Behavior,45, 243–259.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-10-16]