

## Recenzje

### Genetic Research in Psychiatry.

Editors: J. Mendlewicz, H. Hippus.

Co-editors: B. Bondy, M. Ackelheim, M. Sandler.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1992, s. 249. ISBN 3-540-54827-0.

Dziedziczność bez wątpienia jest istotnym czynnikiem etiologicznym w wielu schorzeniach neuropsychiatrycznych, m. in. w schizofrenii, chorobie afektywnej, chorobie Alzheimera czy zespole Gilles de la Tourette'a. Gdyby udało się określić, jaki gen może odpowiadać za defekt prowadzący do schorzenia, umożliwiłoby to zarówno diagnozę choroby, jak i - zapewne w niedalekiej przyszłości - efektywne sposoby leczenia przy zastosowaniu metod inżynierii genetycznej. Droga do określenia takich genów jest jednak trudna. Sposób dziedziczenia schorzeń psychiatrycznych jest złożony, nie stosujący się do praw Mendla. Badania nad schizofrenią sugerują, że jej dziedziczenie jest oligogeniczne i epistatyczne, tzn. że za wywołanie choroby odpowiedzialne są interakcje pomiędzy dwoma lub trzema głównymi *loci*. Dalsze komplikacje to to, że tzw. penetracja genu, czyli jego ujawnienie się w fenotypie, jest niepełna, czas ujawniania choroby bardzo różny, a ekspresja genotypów - bardzo zmienna. Wreszcie kłopoty sprawia diagnoza. Wprawdzie - wbrew opinii nie-psychiatrów - zgodność diagnozy jest duża, gdy stosuje się tę samą skalę inwentarzową, ale gdy do tej samej grupy pacjentów stosuje się dwie różne skale, np. RDC i DSM-III, okazuje się, że tylko część pacjentów spełnia kryterium diagnostyczne dla obu skal równocześnie.

Genetyka molekularna znalazła zastosowanie w badaniach nad dziedzicznością schorzeń psychicznych, gdyż jej nowoczesne techniki pozwalają na identyfikację tzw. polimorficznych markerów DNA, rozrzuconych po ludzkim genomie. Pierwszy taki marker poznano w roku 1978, w przeciągu pierwszych trzech lat poznano ich 23, w 1991 r. katalog polimorficznych markerów DNA liczy ponad 2400 pozycji. W genetycznych badaniach psychiatrycznych poszukuje się markerów genów odpowiedzialnych za wystąpienie schorzenia. Dwie

główne strategie badawcze, to szukanie asocjacji lub badanie sprzężeń w liniach genetycznych. Pierwsza strategia wymaga tylko założenia, że choroba ma podłoże dziedziczne, a polega na poszukiwaniu, czy u cierpiących na określoną chorobę jakiś marker genetyczny nie występuje znacznie częściej niż u osób zdrowych. Większość badań prowadzi się jednak stosując strategię analizy sprzężeń (*linkage studies*). Analiza sprzężeń polega na ocenie tzw. frakcji rekombinacji  $0$ ; gdy  $0 = \frac{1}{2}$  mamy do czynienia ze swobodną rekombinacją genów, gdy zaś  $0 < \frac{1}{2}$  - występuje sprzężenie. W analizie sprzężenia pomiędzy markerem genetycznym a cechą dziedziczną zazwyczaj miarą sprzężenia jest tzw. punktacja maksymalnego logarytmu szans (*lod score*),  $Z_{max}$ . Gdy wartość  $Z_{max}$  przekroczy 3 uważa się, że istnienie sprzężenia zostało dowiedzione. Jest to jednak dowód natury statystycznej i może się zdarzyć, że kryterium znamienności zostanie osiągnięte czasami nawet wówczas, gdy sprzężenia pomiędzy markerem a badaną cechą nie ma. Badania sprzężeń są trudniejsze niż badania asocjacji, gdyż wymagają studiów prowadzonych na rodzinach, ale interpretacja ich jest łatwiejsza i teoretycznie mogą przynieść większe osiągnięcia, gdyż ich celem jest znalezienie genów odpowiedzialnych za odejście od normy psychicznej. Znalazłszy marker możemy pokusić się o oznaczenie genu, ale nie jest to sprawa zawsze prosta. Tak np. już 9 lat temu stwierdzono, po znalezieniu odpowiedniego markera, że gen odpowiedzialny za chorobę Huntingtona znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu 4, ale sam gen nie został jeszcze dotąd zdefiniowany.

Od roku 1987 pojawiają się doniesienia o sprzężeniu chorób psychicznych, zwłaszcza choroby afektywnej i schizofrenii, z pewnymi regionami genomu ludzkiego. Doniesienia Egelanda i wsp. (1987) o związku choroby afektywnej dwubiegunowej z markerami DNA na chromosomie 11 oraz Sherringtona i wsp. (1988) o związku schizofrenii z chromosomem 5 obudziły najpierw entuzjazm, a następnie zniechęcenie, gdyż okazały się niepowtarzalne. Wydaje się jednak, że nowoczesne procedury diagnostyczne, techniki genetyki molekularnej oraz metodyki statystyczne pozwolą na skuteczniejsze poszukiwanie genów związanych ze schorzeniami psychicznymi.

Rozważania nad podłożem genetycznym w psychiatrii interesowały zwłaszcza następcę Kraepelina w Klinice Psychiatrycznej w Monachium, wybitnego niemieckiego psychiatrę, profesora Hansa Hippusa, który w 1986 r. zainicjował *Münchener Genetikgespräche*. W dniach 12-15 września 1991 r., nad malowniczym bawarskim jeziorem Chiemsee, w miejscowości Prien odbyło się pomyślane jako kontynuacja tych *Gespräche* sympozjum na temat badań genetycznych w psychiatrii. Było ono pomyślane również jako kontynuacja zapoczątkowanych przez prezydenta Międzynarodowego Kolegium Neuropsychofarmakologicznego (CINP), Allana Coppena, tzw. "sesji roboczych prezesa CINP". Sympozjum w Prien nosiło więc nazwę "Münchener Genetikgespräche: CINP President's Workshop: Genetic Research in Psychiatry" i zorganizowane było przez inicjatora *Gespräche* i byłego prezesa CINP, prof. Hippusa (z dużym udziałem jego współpracowników) oraz aktualnego prezesa CINP, profesora Juliana Mendlewicza z Brukseli. Sympozjum miało na celu przedstawienie współczesnego stanu wiedzy na temat zastosowań najnowszych metodologii badań genetycznych, zwłaszcza biologii molekularnej, do psychiatrii.

Sympozjum zorganizowane było w czterech sesjach, w każdej z nich jeden lub dwa większe referaty przeglądowe poprzedzało kilka doniesień szczegółowych związanych z omawianym zagadnieniem. Po każdym referacie następowała wyczerpująca dyskusja. Bardzo sprawna organizacja sympozjum, a zwłaszcza punktualność w przekazywaniu maszynopisów w formie zapisów na dyskietkach pozwoliła na wydanie całości materiałów, łącznie z dyskusją, w ciągu 5 miesięcy w formie książki, która jest przedmiotem recenzji.

Tematem pierwszej sesji była genetyka molekularna psychoz afektywnych (M. Baron) i schizofrenii (P. McGuffin, M. Owen i M. Gill). Miron Baron pisze przede wszystkim o problemach metodologicznych, w wyniku których może łatwo dochodzić do błędów zarówno pierwszego rodzaju (fałszywe wyniki pozytywne), jak i drugiego rodzaju (fałszywe wyniki negatywne). Dalsi autorzy: C. R. Cloninger i K. K. Kidd omawiali trudności metodyczne i złożoność badań sprzężeń pomiędzy markerami DNA i chorobami neuropsychiatrycznymi. W dyskusjach ich referatów podnoszono nieadekwatność obecnie stosowanych metod diagnostycznych do badań genetycznych w psychiatrii.

Druga sesja była poświęcona genetyce molekularnej demencji. Luigi A. Amaducci i współpracownicy omówili aspekty kliniczne rodzinnych form choroby Alzheimera, wyróżniając formę o wczesnym i późnym ujawnieniu się. Christina Van Broeckhoven i J.-J. Martin stwierdzają, że u większości chorych na rodzinną formę wcześniej ujawniającej się choroby Alzheimera występuje defekt genu na chromosomie 21. Konrad Beyreuther i współpracownicy omawiają patologię molekularną i etiologię choroby Alzheimera. Ponieważ cechą charakterystyczną dla choroby Alzheimera jest odkładanie się amyloidu, wydaje się, że białko A4, główny składnik amyloidu, jest molekularnym markerem choroby Alzheimera. Autorzy główną uwagę poświęcają temu białku, jego prekursorowi APP i genowi prekursora. W tej samej sesji Annemarie Poustka i P. Kioschis przedstawili metody analizy molekularnej mutacji "łamiwego X", najczęstszej dziedzicznej formy niedorozwoju umysłowego charakteryzującej się wrażliwym na kwas foliowy łamiwym miejscem Xq27.3, a Katsuhiko Mikoshiba mówił o markerach molekularnych schorzeń neurodegeneratywnych na przykładzie myszy-mutantów z deficytem mieliny, myszy trzęsących się (*shiverer*) oraz myszy z deficytem komórek Purkinjego.

Trzecia sesja poświęcona była biologii molekularnej chorób psychiatrycznych. Niestety, Marc Caron, który mówił o strukturze i funkcji receptorów związanych z białkami G nie nadesłał maszynopisu, tak że z jego wykładu pozostał jedynie transkrypt dyskusji. Zdaniem Carona mutacje punktowe w receptorach mogą prowadzić do zmiany ich funkcjonowania i stąd do zaburzeń psychicznych. Pierre Sokoloff i wsp., z grupy Schwartz, zajęli się przede wszystkim nowym typem receptora dopaminowego, receptorem D<sub>3</sub> i jego genem. (Tego nowego typu receptora nie należy mylić z receptorem D<sub>3</sub> zaproponowanym około 15 lat temu przez Seemana. Tamten był formą receptora D<sub>1</sub> o wysokim powinowactwie do dopaminy, a receptor D<sub>3</sub>, omawiany teraz, był odkryty i sklonowany przez Sokoloffa i wsp. w 1990 r., występuje głównie w paleostriatum, w *nucleus accumbens*, a jego charakterystycznym agonistą jest quinpirol). Ponieważ receptor D<sub>3</sub> wydaje się odgrywać zasadniczą rolę w neurotransmisji w *n. accumbens*, w systemie, o którym sądzi się, że bierze udział w etiologii różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, Sokoloff postuluje, że gen tego receptora może wykazywać deficyty w różnych chorobach psychicznych.

Eric Barnard omówił geny receptora GABA<sub>A</sub>: istnieje poznanych 17 form receptora GABA<sub>A</sub>, każda kodowana przez odrębny gen. Silny element genetyczny (pojedynczy autosomalny dominujący locus z niekompletną penetracją) został opisany w niektórych rodzinach dla lęku panicznego. Wydaje się, że geny receptorów GABA<sub>A</sub> mogą posłużyć do prób lokalizacji tego genu. Referat ten był krytykowany przez dyskutantów, którzy nie zgadzali się z tym, że lęk paniczny jest związany z zaburzeniami układu gabergericznego. W następnych doniesieniach Peltonen mówił o przypisywaniu funkcji genom w ludzkim genomie na podstawie badań losowych, wykorzystując nową metodykę polegającą na zastosowaniu powielania określonych segmentów DNA w reakcji łańcuchowej polimerazy. Na zakończenie Jacques Mallet przedstawił wyniki badań rodzinnych nad schorzeniem afektywnym, stosując gen hydroksylazy tyrozynowej, znajdujący się na chromosomie 11.

Ostatnia sesja dotyczyła problemów klinicznych. Ming T. Tsuang i wsp. piszą o problemach diagnozy fenotypów klinicznych. Problemem nie jest już powtarzalność diagnozy, ale jej słuszność (*validity*). Chodzi o to, czy diagnoza odpowiada genotypowi, który dzięki rozwojowi genetyki molekularnej przestał być tworem hipotetycznym, ale może być bezpośrednio określony. Niejednorodność etiologiczna oraz obecność fenokopii (przykładem mogą być osoby z chorobą afektywną jednobiegunową pochodzące z rodzin, w których występowała choroba dwubiegunowa: czy pacjenta traktować jako chorego na chorobę dwubiegunową, który jednak, z jakichś przyczyn, doświadcza wyłącznie epizodów depresji, czy wyłączyć go z badań jako nie dotkniętego chorobą dwubiegunową) mogą powodować rozpoznania fałszywie pozytywne. Z kolei niekompletna penetracja genu (gdyby gen odpowiedzialny za schizofrenię był w pełni penetrujący i recesywny, potomstwo dwóch schizofreników powinno być w całości dotknięte chorobą, gdy aktualnie schizofrenia ujawnia się tylko u 37% takiego potomstwa), zmienna ekspresja (nawet jeżeli genotyp ujawnia się w fenotypie, może się on ujawnić z różną mocą, tak że czasem choroba może nie zostać rozpoznana) oraz pleiotropia (zjawisko polegające na tym, że określony genotyp może się wyrazić jako jedna z licznych form fenotypowych) powodują fałszywe diagnozy negatywne. Autor proponuje metodykę postępowania minimalizującą stosunek diagnoz fałszywych do poprawnych. Douglas Blackwood i W. J. Muir

piszą o biologicznych markerach schizofrenii i schorzeń afektywnych. Brak obiektywnych kryteriów biochemicznych lub biologicznych powoduje nieufność co do wartości diagnozy i klasyfikacji chorób psychicznych. Autorzy omawiają zaburzenia ciągłych śledzących ruchów oczu w schizofrenii (zauważonych już w 1908 r. przez Diefendorfa i Dodge'a) oraz występowanie nienormalnych potencjałów wywołanych, zwłaszcza tzw. odpowiedzi P300. Odpowiedź P300 jest szczególną formą potencjału wywołanego. Najlepiej znane potencjały wywołane pojawiają się bardzo szybko po bodźcu, w ciągu 10 ms, i można je uważać za potencjały "egzogenne". Ich zaburzenia świadczą o chorobach narządów zmysłów. Dla psychiatrii ciekawsze są tzw. "potencjały endogenne", występujące nie wcześniej niż 50 ms po zadziaaniu bodźca: odzwierciedlają one różne aspekty przetwarzania informacji na wyższych poziomach korowych. Odpowiedzią P300 nazywa się dodatnią falę potencjału występującą ok. 300 ms po bodźcu rzadko występującym, który trzeba rozpoznać w powodzi innych (np. niski ton czasem pojawiający się wśród tonów wysokich). Zdaniem autorów odroczenie i zmniejszenie amplitud odpowiedzi P300 oraz zaburzenia ciągłych ruchów śledzących oczu mogą być użytecznym markerem biologicznym schizofrenii, chociaż nie są one dla tej choroby swoiste. Występują one jednak u znacznego odsetka chorych, znajdują się pod kontrolą genetyczną i są w dużej mierze niezależne od leczenia i stanu pacjenta.

W krótszych doniesieniach Wolfgang Maier i Kathleen R. Merikangas omawiali współtransmisję i wspólne występowanie schorzeń afektywnych, lękowych i alkoholizmu w rodzinach, a Brigitta Bondi i współpracownicy mówiąc o badaniach rodzinnych nad markerami biologicznymi chorób psychicznych skoncentrowali się na podwyższonym wiązaniu spiperonu do monocytów schizofreników i zdrowych osób z rodzin schizofreników: okazuje się, że w niektórych rodzinach podniesione wiązanie spiperonu występuje łącznie z występowaniem schizofrenii, w innych nie. Tak więc wydaje się, że znane dotąd markery biologiczne, wskazujące na podatność na wystąpienie choroby psychicznej, nie są związane bezpośrednio z kliniczną diagnozą choroby. Aksel Bertelsen omówił krótko badania nad występowaniem psychoz u bliźniąt, uważając, że badania takie wciąż odgrywają ważną rolę w genetyce psychiatrycznej, gdyż pozwalają na wykrycie dziedzicznego podłoża schorzenia, identyfi-

kację dobrze określonych grup lub podgrup diagnostycznych o wysokiej dziedziczności, ocenę penetracji i ekspresywności genu, ocenę zmienności fenotypowej choroby, oraz na ocenę częstotliwości fenokopii. Sesję zamknął referat Jürga Otta i J. D. Terwilligerana na temat statystycznych metod oceny dowodów sprzężenia w genetyce psychiatrycznej.

Wszystkie referaty (z wyjątkiem ostatniego) były opatrzone transkryptami bardzo interesujących dyskusji, umożliwiających i lepsze zrozumie-

nie i krytyczną ocenę poszczególnych doniesień. Niewątpliwym brakiem książki jest natomiast brak indeksu rzeczowego. Omawiana publikacja stanowi niezwykle pożyteczną lekturę dla wszystkich zajmujących się aspektami dziedziczenia chorób psychicznych, a dostarcza interesujących danych również psychiatrom specjalizującym się w innych dziedzinach.

*JERZY VETULANI*