



Genetics of Bipolar disorder

استاد: سرکار خانم دکتر مریم اسلامی

دانشجویان: پریا پشوتن - هاله فیض یاب

کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

سرفصل مطالب

❖ تاریخچه

❖ اپیدمیولوژی

❖ اختلال دوقطبی علایم و نشانه‌ها

❖ انواع اختلال دوقطبی

❖ علل پیدایش وعوامل خطر ساز

❖ تشخیص و درمان

❖ ژن‌های مرتبط و وراثت پذیری

تاریخچه بیماری

- تا سه دهه اخیر، اختلال دوقطبی به درستی رسمیت علمی و اجتماعی که امروزه از آن برخوردار است، دریافت نکرده بود. به دلایل متعدد مانند:

1. «سهل انگاری علمی» در مقایسه با سایر اختلالات روانپزشکی - به عنوان مثال، افسردگی شدید یا اسکیزوفرنی

2. فقدان دانش در مورد علل بیماری زایی

3. تفکر اشتباه درباره‌ی میزان شیوع آن

بقراط در حدود چهارصد سال پیش از میلاد مسیح اصطلاحات مانیا(شیدایی) و مالیخولیا را برای توصیف اختلالات روانی به کار برده بود. حدود سال سی ام میلادی آئولوس کورنلیوس سلسوس در کتابش درباره‌ی طب مالیخولیا را نوعی افسردگی ناشی از غلبه‌ی صفرا ذکر کرده است. پزشک یهودی قرن دوازدهم موسس میمونیدس مالیخولیا را بیماری جداگانه‌ای می دانست. واژه‌ی “دوقطبی” به معنای “دو قطب” می باشد که نشان دهنده تضاد قطبی بین مانیا و افسردگی است. اولین بار در سال ۱۹۸۰ در کتاب راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی انجمن روانپزشکی آمریکا منتشر شد.

اپیدمیولوژی

- اختلال دو قطبی یک ناراحتی با شیوع زیاد است و افراد زیادی را در تمام دنیا از جمله ایران رنج می دهد. شیوع طیف اختلالات دوقطبی در جهان بیش از ۶ درصد در طول عمر می باشد، یعنی در حدود شش نفر از هر ۲۷۷ بزرگسال در طول زندگی خود دچار این اختلال میگردد. اختلال دو قطبی به صورت معمول در آخر دوره نوجوانی یا اوائل دوره بزرگسالی تظاهر پیدا می کند.
- با این حال برخی از بیماران اولین نشانه های بیماری را در دوران کودکی یا اواخر دوره زندگی تجربه می کنند. این اختلال اغلب به عنوان بیماری شناخته نمی شود و مردم ممکن است از این اختلال سال ها قبل از تشخیص و درمان صحیح رنج ببرند.
- مانند بیماری های دیابت و قلبی، اختلال دوقطبی یک بیماری با دوره طولانی می باشد که فرد باید در طول دوره زندگی خود دقیقا تحت کنترل و نظر باشد.



1.6% of the U.S. population
has borderline personality disorder

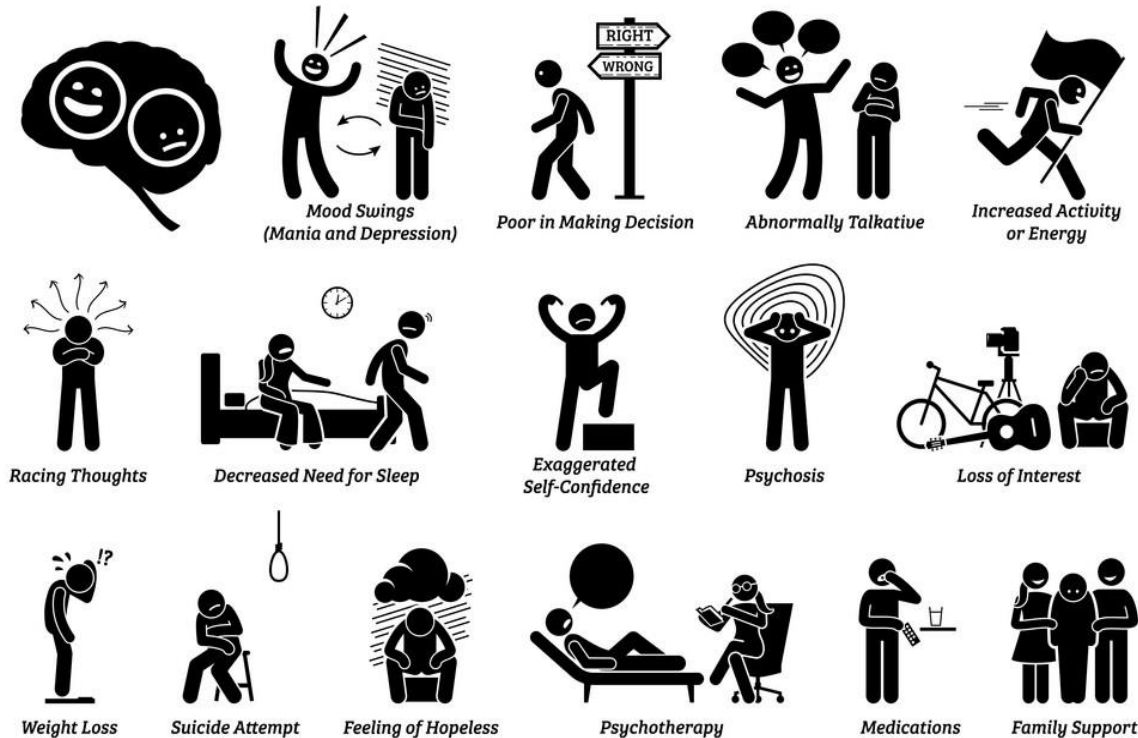
اختلال دو قطبی (Bipolar Disorder (BD

نام‌های دیگر: بیماری دوقطبی، اختلال افسردگی -
شیدایی، افسردگی - شیدایی، اختلال عاطفی دوقطبی

- نوعی اختلال روانی است که با دوره‌های افسردگی، شیدایی و خلق غیرطبیعی مشخص می‌شود.
- اگر انرژی بیمار بسیار بالا یا همراه با روان‌پریشی باشد، به آن حالت شیدایی (مانیا) می‌گویند؛ اما اگر شدت آن کم باشد، به آن حالت نیمه شیدایی (هیپومانیا) می‌گویند.
- احساسات و رفتارهای غیرطبیعی، نشاط‌زدگی، تحریک‌پذیری، اختلال تمرکز، خودبزرگ‌بینی و خوش‌بینی افراطی از علائم مانیا است. بیمار در این دوره معمولاً تصمیمات پر ریسک بدون توجه به عواقب آن می‌گیرد. دوره مانیا به صورت معمول همراه با کم خوابی است. در دوره افسردگی بیمار دید منفی نسبت به زندگی خود دارد. عدم اعتماد به نفس، اختلالات خواب، اختلالات خوردن، خستگی و بی‌حالی از علائم افسردگی است.
- خطر خودکشی بیماران اختلال دوقطبی زیاد است؛ به طوری که در طی یک دوره ۲۰ ساله ۶٪ از مبتلایان بر اثر خودکشی مُردند و ۳۰٪-۴۰٪ درگیر خودزنی بودند. اختلال دوقطبی معمولاً همراه با اختلال اضطراب و اختلال سو مصرف مواد است.

علائم و نشانه‌ها

Bipolar Disorder



• اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی سال‌های اوج شروع اختلال دوقطبی است.

• این بیماری با دوره‌های متناوب از مانیا و افسردگی، با عدم وجود علائم در میان مشخص می‌شود. در طول این دوره‌ها، افراد مبتلا به اختلال دوقطبی، اختلال در خلق و خوی طبیعی، فعالیت‌های روانی حرکتی (فعالیت بدنی که تحت تأثیر خلق و خوی قرار دارد) از خود نشان می‌دهند. شیدایی می‌تواند در سطوح متفاوتی از نوسان خلقی، اعم از سرخوشی گرفته که با «شیدایی کلاسیک» مرتبط است؛ تا ملال و تحریک پذیری خود را نشان دهد. علائم روان پریشی مانند هذیان گویی یا توهم در هر دو دوره مانیا و افسردگی ممکن است رخ دهد.

دوره شیدایی

دوره شیدایی (مانیا) مشخصه تشخیص اختلال دوقطبی است. بیماران مبتلا حالاتی نظیر سرخوشی، افزایش اعتماد به نفس، افزایش انرژی و فعالیت، حس بی‌قراری و افکار پراکنده یا افکار مسابقه‌ای، افزایش میل به رسیدن به هدف، بی‌خوابی و بی‌اشتهایی شدید و افزایش شدید میل جنسی را تجربه می‌کنند و ممکن است ناگهان از اوج شادی و خوش‌حالی به اوج غم و اندوه فرو روند و ارتباطی بین خلق بیمار و آنچه واقعاً در زندگی او رخ می‌دهد وجود ندارد. دوره شیدایی می‌تواند شدت مختلفی از شیدایی خفیف (نیمه-شیدایی) تا شیدایی کامل با علائم جنون‌آمیز نظیر توهم خودبزرگ‌بینی یا روان‌پریشی، داشته باشد. در این دوره تمرکز کاهش پیدا می‌کند و بیمار توهم خودبزرگ‌بینی پیدا می‌کند. قضاوت بیمار ممکن است مختل شود و دست به ول‌خرجی‌های غیرمعمول یا رفتارهای غیرطبیعی بزند.

دوره نیمه‌شیدایی

دوره نیمه‌شیدایی همان دوره شیدایی با شدت کمتر است که در آن علائم جنون و خودبزرگ‌بینی وجود ندارد. بسیاری از بیماران در دوره نیمه‌شیدایی فعال‌تر از حالت عادی هستند، در حالی که بیماران در دوره شیدایی به دلیل کاهش تمرکز در فعالیت‌های خود دچار مشکل می‌شوند. خلاقیت در بعضی بیماران نیمه‌شیدا افزایش پیدا می‌کند. بسیاری از بیماران علائم (افزایش فعالیت جنسی) را نشان می‌دهد. دوره نیمه‌شیدایی ویژگی **اختلال دوقطبی نوع دوم** و **اختلال خلق ادواری** است اما می‌تواند در **اختلال روان گسیختگی عاطفی (اختلال اسکیزوافکتیو)** نیز ظاهر شود. نیمه-شیدایی ویژگی اختلال دوقطبی نوع اول نیز هست و زمانی رخ می‌دهد که خلق بیمار بین وضعیت‌های عادی و شیدایی نوسان می‌کند.

دوره افسردگی (خُلُقِ پائین)

افسردگی می‌تواند قبل یا بعد از دوره شیدایی در این بیماران ایجاد شود. درصد کمی از بیماران، که شامل افراد مبتلا به اختلال دو قطبی نوع یک می‌شود ممکن است بسیار کمتر افسردگی را تجربه کنند. علائم افسردگی شامل موارد زیر می‌باشد:

- احساس غم، تنهایی
- پوچی و ناامیدی
- خستگی مفرط
- فقدان علاقه در انجام کارهای معمول فرد
- کاهش اعتماد به نفس و حرمت نفس
- افکار خودکشی و اختلال در تمرکز و حافظه

دوره خلق ترکیبی

خلق ترکیبی یا (Mixed State) وضعیتی است که در آن هر دو علائم شیدایی و افسردگی به طور همزمان بروز می کنند (مثلاً تحریک پذیری، اضطراب، خستگی، احساس گناه، پرخاشگری، تفکرات خودکشی، صحبت بی وقفه و خشم). از آنجایی که در تمامی موارد اختلال دوقطبی میان افسردگی و مانیا تناوب دیده می شود، بیش از نیمی از افراد مبتلا این حالت را تجربه می کنند. برای مثال افراد مبتلا برخی علائم شیدایی را در یک دوره افسردگی کامل تجربه می کنند برای نمونه، حالت گریه های بی دلیل در وضعیت شیدایی یا تفکرات سریع در وضعیت افسردگی است. حالت های ترکیبی معمولاً خطرناک ترین دوره در بیماری های خلقی هستند زیرا رفتارهایی مانند سوء مصرف مواد، احتمال حمله پَنیک یا وحشت زدگی و اقدام به خودکشی تا حد زیادی افزایش پیدا می کنند.

People having a manic episode may:	People having a depressive episode may:
Feel very "up," "high," elated, or irritable or touchy	Feel very sad, "down," empty, worried, or hopeless
Feel "jumpy" or "wired"	Feel slowed down or restless
Have a decreased need for sleep	Have trouble falling asleep, wake up too early, or sleep too much
Have a loss of appetite	Experience increased appetite and weight gain
Talk very fast about a lot of different things	Talk very slowly, feel like they have nothing to say, forget a lot
Feel like their thoughts are racing	Have trouble concentrating or making decisions
Think they can do a lot of things at once	Feel unable to do even simple things
Do risky things that show poor judgment, such as eat and drink excessively, spend or give away a lot of money, or have reckless sex	Have little interest in almost all activities, a decreased or absent sex drive, or an inability to experience pleasure ("anhedonia")
Feel like they are unusually important, talented, or powerful	Feel hopeless or worthless, think about death or suicide

سه نوع اصلی اختلال دوقطبی:

• اختلال دوقطبی نوع اول

اختلال دوقطبی نوع اول تجربه حداقل یک دوره شیدایی و دوره‌های شیدایی کامل. وجود دوره افسردگی شدید بسیار نادر یا کم می‌باشد یا دوره نیمه‌شیدایی برای تشخیص بیماری الزامی نیست اما گاهی اوقات زیر نظر قرار گرفته می‌شوند.

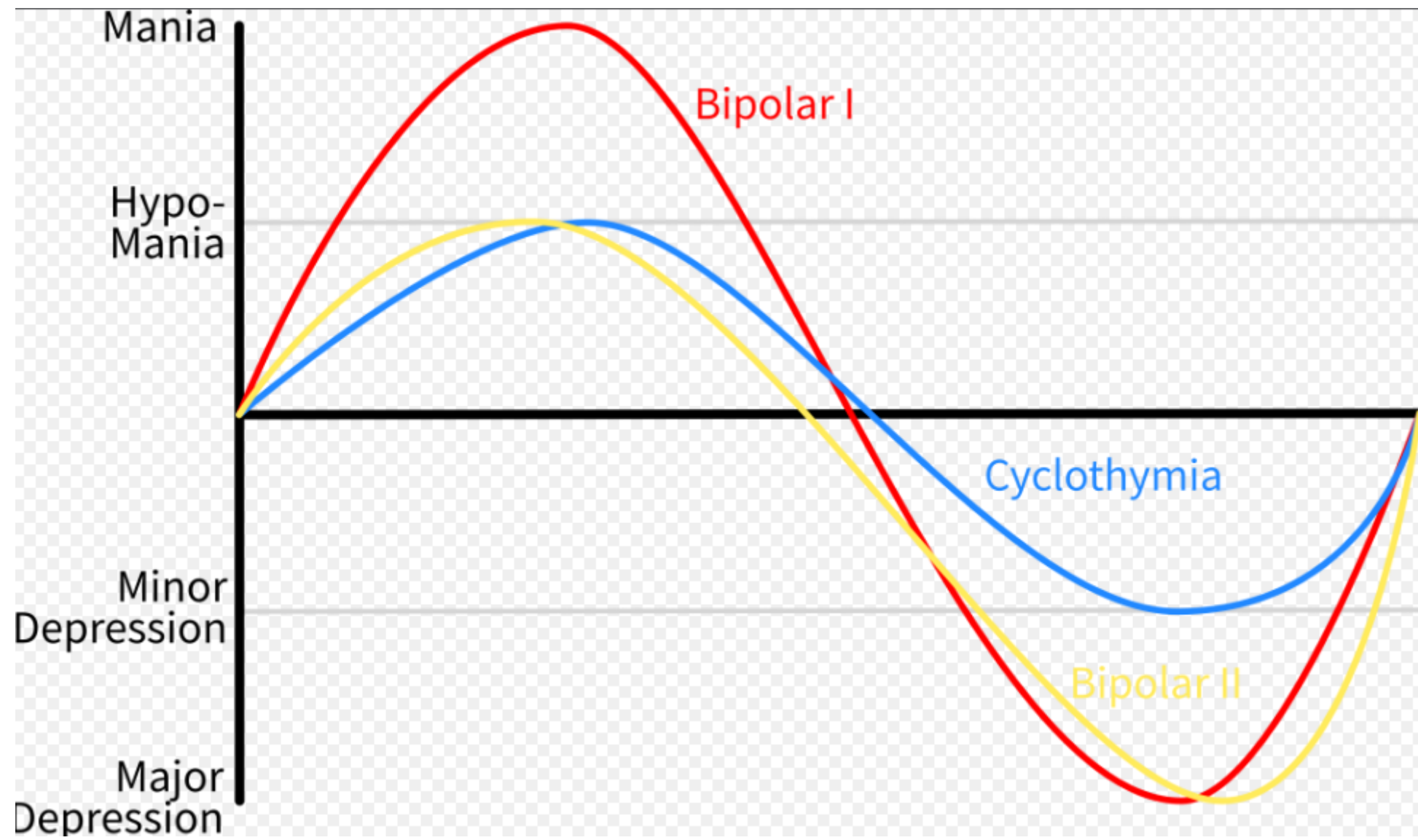
• اختلال دوقطبی نوع دوم

اختلال دوقطبی نوع دوم عدم وجود دوره شیدایی کامل، وجود حداقل یک دوره نیمه‌شیدایی کامل (دوره ای که ضعیف تر از شیدایی می‌باشد) و تجربه دوره افسردگی اساسی با دوام حداقل دو هفته.

• اختلال خلق ادواری (سیکلوتایمی)

اختلال خلق ادواری یا سیکلوتایمی دوره‌های نیمه-شیدایی همراه با دوره‌هایی از افسردگی که به اندازه افسردگی اساسی نباشند.

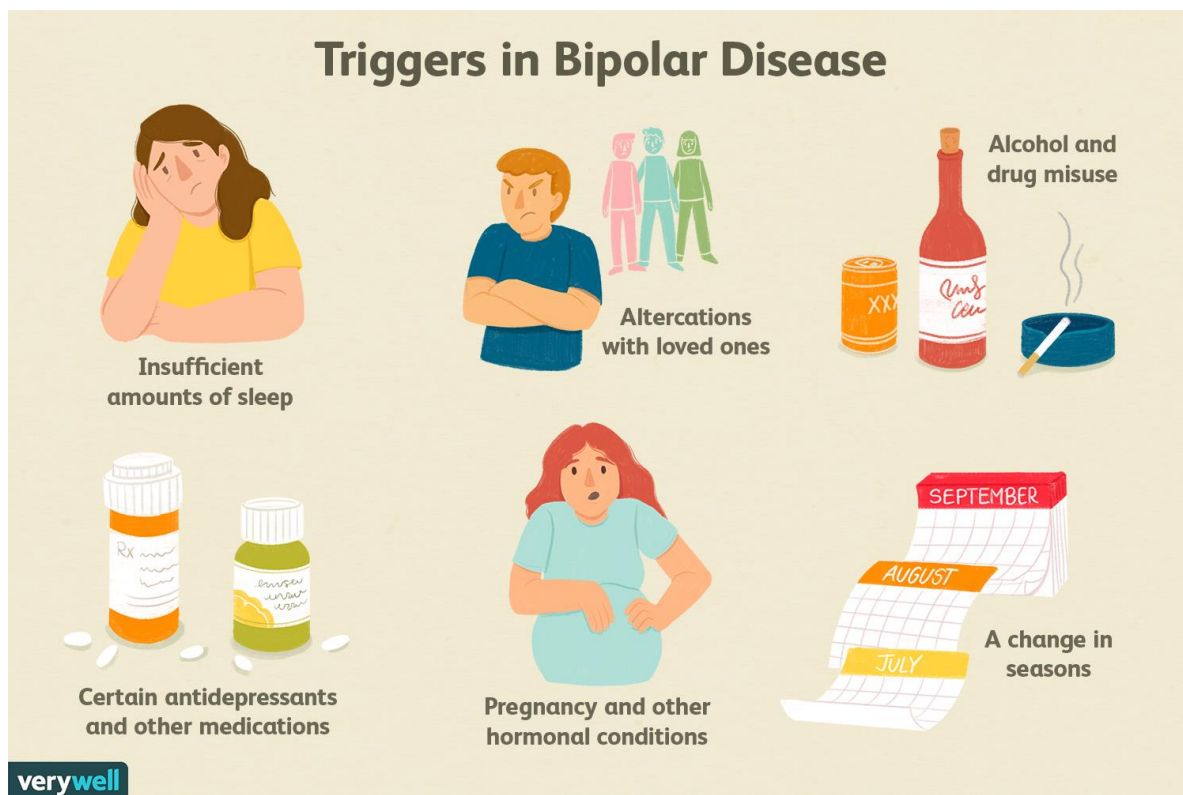
+ اختلال دوقطبی پیش رونده یا تناوب سریع



علل پیدایش

- اگرچه دلیل قطعی برای این اختلالات هنوز شناخته نشده است، اما محققان بر این باورند که اختلالات دوقطبی منشأ ارثی دارد و ترکیب ژنتیکی افراد بیشتر از تربیت آنها در این اختلالات مؤثر است. ممکن است مشکل فیزیکی در قسمتی از مغز که کنترل حالات روانی را به عهده دارد عامل این اختلالات باشد. به این دلیل است که این اختلالات با دارو قابل کنترل هستند. همچنین نوسانات خلقی ممکن است گاهی توسط استرس یا بیماری به وجود بیایند.

عوامل خطر ساز



• عواملی که ممکن است ریسک گسترش یک اختلال دوقطبی را افزایش دهند یا به عنوان یک تحریک کننده برای اولین دوره این اختلال عمل کنند، شامل این موارد می شوند:

- داشتن بستگان درجه اول مبتلا به اختلال دوقطبی مانند والدین یا خواهر و برادر
- دوره‌هایی از تجربه استرس بسیار زیاد
- سوءاستفاده دارو یا الکل
- تغییرات اساسی زندگی از قبیل مرگ کسی که دوستش داریم یا دیگر تجربه‌های شوک آور
- نقش عوارض پری ناتال
- عفونت آنفلوآنزای مادر در دوران بارداری
- قرار گرفتن در معرض سیگار کشیدن مادر در رحم در خطر ابتلا به BD توسط شواهد نسبتاً قوی تایید می شود.
- علاوه بر این، سن بالاتر پدر در دوران بارداری نیز یک عامل خطر است که نقش جهش های نو را نشان می دهد. بسیاری از این عوامل خطر پری ناتال با خطر اسکیزوفرنیا مشترک هستند.

شرایطی که معمولاً با اختلال دوقطبی رخ می دهد

اگر شما اختلال دوقطبی دارید، همچنین ممکن است شرایط سلامتی خاصی داشته باشید که قبل یا بعد از تشخیص اختلال دوقطبی تشخیص داده شده باشند. چنین شرایطی نیاز به تشخیص و درمان دارند، زیرا آنها ممکن است اختلال دوقطبی را بدتر کنند یا اثربخشی درمان را کمتر کنند.

- **اختلالات اضطرابی:** مثال های این اختلال شامل اختلال اضطراب اجتماعی و اختلال اضطراب فراگیر می شود.

- **اختلال استرس پیش از سانحه (PTSD):** بعضی از افرادی که مبتلا به اختلال استرس پس از سانحه هستند، دارای اختلال دوقطبی هم هستند.

- **اختلال کم توجهی - بیش فعالی (ADHD):** اختلال کم توجهی - بیش فعالی علایمی دارد که با اختلال دوقطبی همپوشی دارد. به همین دلیل، تمیز اختلال دوقطبی از اختلال کم توجهی - بیش فعالی دشوار است. گاهی اوقات یکی با دیگری اشتباه گرفته می شود. در بعضی موارد، یک شخص ممکن است با هر دو اختلال تشخیص داده شود.

- **اعتیاد یا سوء مصرف مواد:** بسیاری از افرادی که مبتلا به اختلال دوقطبی هستند، همچنین ممکن است مشکلات الکلی، تنباکویی و دارویی داشته باشند. داروها و الکل ممکن است که ظاهراً علایم را خفیف کنند، اما در واقعیت افسردگی یا مانیا را تحریک، طولانی تر یا بدتر می کنند.

- **مشکلات سلامت فیزیکی:** افرادی که مبتلا به اختلال دوقطبی هستند به احتمال بیشتری مشکلات سلامتی خاص دیگری از قبیل بیماری قلبی، مشکلات تیروئید یا چاقی دارند.

ریسک ابتلا به اختلال دوقطبی

- اختلال دوقطبی معمولاً در اواخر نوجوانی (نوجوانان) یا اوایل بزرگسالی تشخیص داده می شود.
- گاهی اوقات علائم دوقطبی در کودکان ظاهر می شود.
- اختلال دوقطبی همچنین می تواند برای اولین بار در دوران بارداری یک زن یا پس از زایمان ظاهر شود.
- اختلال دوقطبی معمولاً نیاز به درمان مادام العمر دارد.

درمان

- روند دررومانی بیماران اختلال دوقطبی دو مرحله دارد: در مرحله اول هدف تثبیت خلق و خو و در مرحله دوم پیشگیری از عود مجدد اپیزودهای رفتاری و خلق و خو است.
- مرحله تثبیت مستلزم تبدیل مرحله شیدایی یا افسردگی به حالت یوتیمیک (euthymic) به حالت خلق و خوی با ثبات گفته می‌شود که ویژگی‌های شیدایی و افسردگی را ندارد) است. مرحله پیشگیری از عود شامل حفظ وضعیت یوتیمیک و در عین حال به حداقل رساندن علائم و افزایش عملکرد عمومی است. برای رسیدن به این مرحله باید درمان دارویی طولانی مدت باشد.
- داروهایی که عموماً برای درمان اختلال دوقطبی استفاده می‌شوند شامل تثبیت‌کننده‌های خلق و خو و آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم ("غیر معمول") هستند.
- داروهای ضد افسردگی اغلب برای درمان دوره های افسردگی در اختلال دوقطبی تجویز می‌شوند، و داروهای ضد افسردگی را با یک تثبیت کننده خلق و خو (mood stabilizer) ترکیب می‌کنند تا از شروع یک دوره شیدایی جلوگیری کنند.

- گزینه های درمانی زیادی برای شیدایی حاد وجود دارد. علاوه بر تثبیت کننده های خلقی (مانند لیتیوم و اسید والپروئیک)، داروهای کوتیاپین، اولانزاپین، آریپپرازول، ریسپریدون، آسناپین، پالیپریدون و کاریپرازین گزارش شده است. از سوی دیگر، گزینه های درمانی برای افسردگی حاد دوقطبی نسبتاً محدود است. شواهدی وجود دارد که از اثربخشی کوتیاپین و اولانزاپین و همچنین ترکیبی از اولانزاپین و فلوکستین حمایت می کند. لیتیوم و لاموتریزین نیز برای مؤثر بودن پیشنهاد می شوند.

- به طور کلی داروهای ضد شیدایی که در روند درمان اختلال دوقطبی تجویز می شوند:

aripiprazole, asenapine, carbamazepine, cariprazine, haloperidol, lithium, olanzapine, paliperdone, quetiapine, risperidone, tamoxifen, valproate, ziprasidone

- یکی دیگر از ویژگی های بالینی نسبتاً متمایز برخی از افراد مبتلا به BD پاسخ به لیتیوم است. در واقع حدود **دو سوم** از افرادی که مبتلا به BD تشخیص داده شده اند، بهبود چشمگیری در دفعات و شدت اپیزودهای خلقی در حین دریافت لیتیوم تجربه خواهند کرد و **یک سوم دیگر** حداقل تا حدودی بهبود یافته اند. لیتیوم همچنین تنها دارویی است که در BD اثر محافظتی در برابر خودکشی دارد.

وراثت پذیری

- مطالعات خانوادگی نشان داد که BD در خانواده‌ها با خطر ۱۰ تا ۱۵ درصدی اختلال خلقی در میان بستگان درجه اول افراد مبتلا به BD وجود دارد، اما نمی‌توان اثرات محیط مشترک را از اثرات ژن‌های مشترک تشخیص داد. مطالعات دوقلو نشان داد که بسیاری از خطرات خانوادگی مشترک را می‌توان با ژن‌های مشترک با تخمین‌های وراثت‌پذیری در حدود ۷۰ تا ۹۰ درصد توضیح داد.
- مطالعات فرزندخواندگی حمایت بیشتری از یک علت عمدتاً ژنتیکی کرد، زیرا BD فقط در والدین بیولوژیکی فرزندخواندگان بزرگسال مبتلا به این بیماری افزایش داشت. با وجود شواهد قوی و ثابت به نفع یک علت ژنتیکی؛ با این حال، تجزیه و تحلیل تفکیک نمی‌تواند یک الگوی واضح و مندلی از انتقال پیدا کند، و در عوض به دنبال مدل‌های پیچیده‌تر وراثت است.
- میزان تطابق دوقلوهای همسان ۱۰۰٪ نیست که نشان می‌دهد عوامل محیطی نیز دخیل هستند.

مکانیسم های مولکولی در تغییرات متابولیکی و سلولی حین اختلال دوقطبی:

۱- **تغییر در ریتم شبانه روزی:** یکی از ویژگی های اصلی دوره های شیدایی کاهش نیاز به خواب است، در حالی که دوره های افسردگی اغلب با بی خوابی و پر خوابی مشخص می شوند. این اختلال می تواند به دنبال تغییر در میزان ملاتونین یا بیان رسپتور ملاتونین در سیستم عصبی مرکزی باشد.

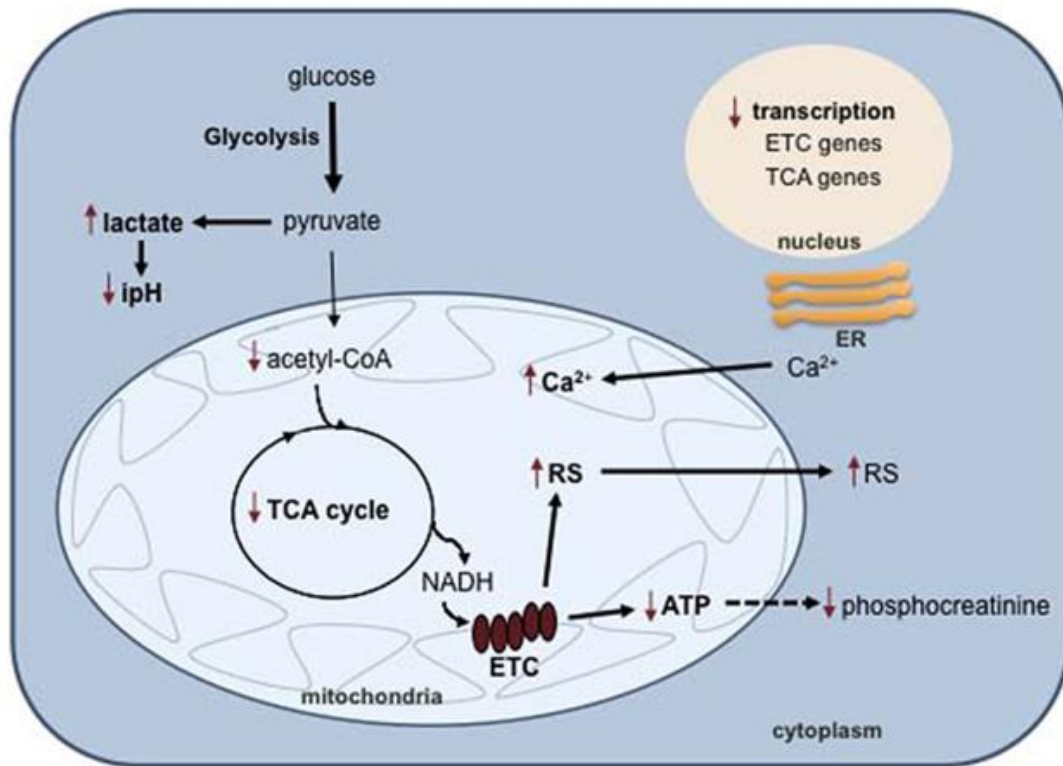
ارتباط ریتم شبانه روزی و ژنتیک به ژن های موسوم به CLOCK برمیگردد. ژن هایی مانند ARNTL (hydrocarbon receptor nuclear translocator-like) و TIMELESS (timeless circadian clock) که می توانند میزان پاسخ بیمار به درمان لیتیوم را تحت تاثیر قرار دهند.

* تغییر در ریتم شبانه روزی می تواند بر **متابولیسم سلولی** تاثیر بگذارد. مشخص شده است که بیماران اختلال دوقطبی ریسک چاقی، دیابت نوع ۲ و بیماری های قبی عروقی بالاتری دارند. علت: اختلال در ریتم شبانه روزی سبب افزایش پری اکسیداسیون لیپیدی، افزایش ساخت لپتین (کنترل کننده طول خواب) در سلول های چربی، کاهش کلسترول HDL (در اثر کم خوابی) و تغییر در هورمون های ساخته شده در بافت چربی (adipokine ها) می شود.

۲- **اختلال در متابولیسم میتوکندری:** اختلال در فسفوریلاسیون اکسیداتیو و همچنین تغییرات در مورفولوژی، تعداد میتوکندری و در سیگنالینگ کلسیم در بیماران اختلال دوقطبی مشاهده شده است.

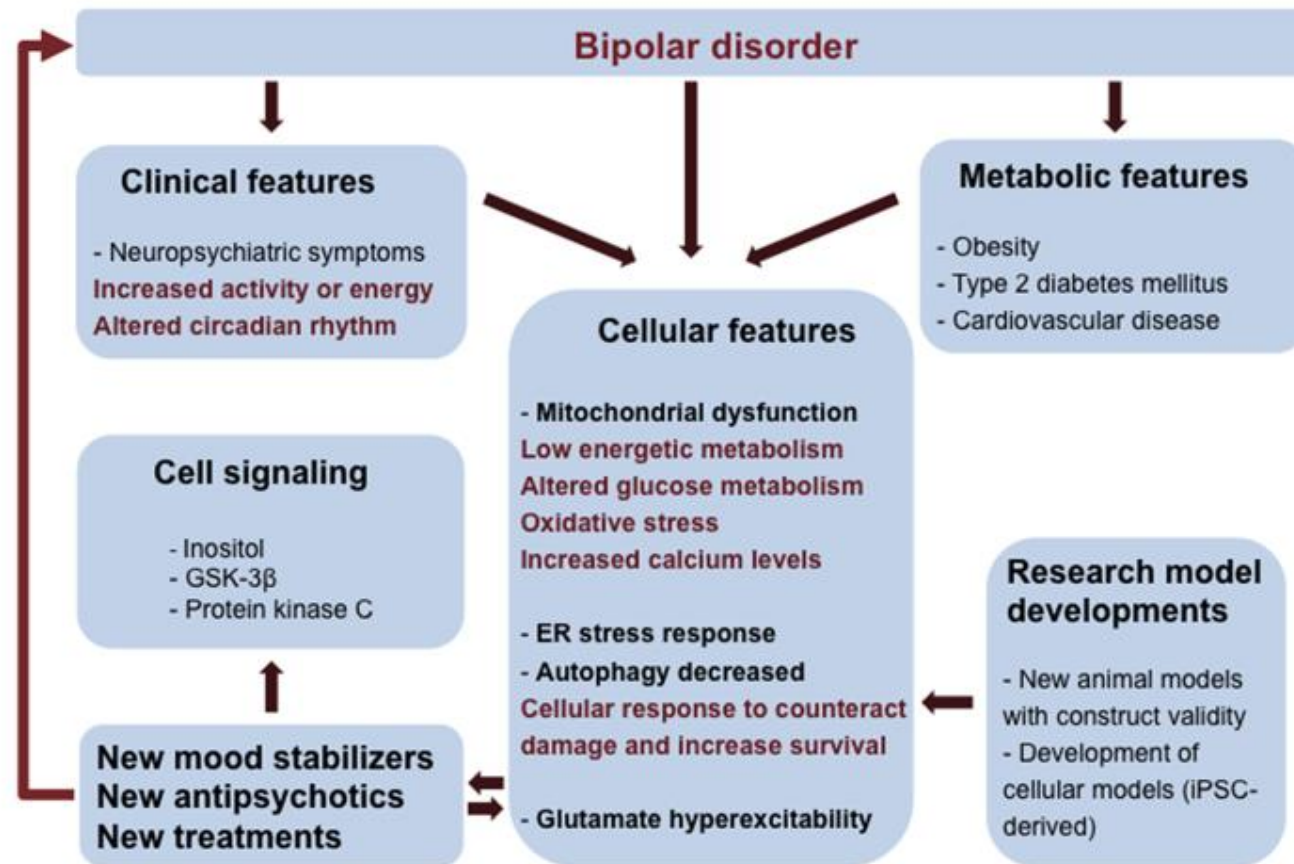
۳- **استرس شبکه اندو پلاسمی:** شبکه اندوپلاسمی در ارتباط دوطرفه با میتوکندری، اثر مستقیمی بر سیگنالینگ کلسیم و آپوپتوز سلولی می گذارد.

تجمع پروتئین های باز شده (unfolded)، که ممکن است تغییرات پس از ترجمه، تغییرات کلسیم و عدم تعادل ردوکس می توانند باعث ایجاد استرس ER شوند. در این حالت با فعال شدن فاکتورهای سلولی خاصی مسیر سلول به سمت مرگ سلولی و آپوپتوز می رود.



شکل اختلال عملکرد میتوکندری در BD: در سلول های BD، فسفوریلاسیون اکسیداتیو مختل می شود که همراه با کاهش pH داخل سلولی، باعث تغییر متابولیک به گلیکولیز و بیوسنتز لاکتات می شود. کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو همچنین باعث تجمع گونه های فعال (RS) و کلسیم در میتوکندری می شود.

(ER، شبکه آندوپلاسمی. ETC، زنجیره انتقال الکترون؛ TCA، چرخه اسید تری کربوکسیلیک؛ RS، گونه های واکنش پذیر)



شکل کلی از تحقیقات بالینی و بنیادی انجام شده در اختلال دوقطبی (BD):

بیماران BD دارای علائم عصبی روانی و بیماری های متابولیکی هستند که می تواند با اختلال عملکرد میتوکندری و وضعیت کم انرژی مرتبط باشد. استرس اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER)، کاهش اتوفاژی و تغییرات در انتقال عصبی گلوتاماترژیک پیامدهای اختلال عملکرد میتوکندری و متابولیسم گلوکز تغییر یافته است که به آسیب پذیری سلول ها در BD کمک می کند.

ژن های مرتبط با اختلال دوقطبی

مطالعات GWAS (Genome-wide association studies) که در آن تعداد زیادی مارکر ژنتیکی برای ارتباط با یک صفت آزمایش می‌شوند، تعداد زیادی واریانت ژنتیکی در ژنوم مرتبط با BD را مشخص کرده‌است.

- **ANK3 (10q21.2):**

- ژن کد کننده پروتئین B ankyrin (دخیل در میلینه شدن آکسون به خصوص در مغز)
- موش‌های فاقد این ژن تغییرات رفتاری دوره‌ای مشابه اختلال دوقطبی را نشان دادند.
- SNP‌های اطراف این ژن در میزان بیان آن تاثیرگذار اند.

- **CACNA1C (12p13):**

- ژن کد کننده کانال یونی وابسته به ولتاژ، دخیل در تکوین نورونی و سیگنالینگ سیناپس ها
- موش‌های فاقد این ژن تغییرات رفتاری داشتند اما این تغییرات کاملاً مشابه BD نبودند.
- SNP‌های تاثیرگذار بر این ژن با بیماری‌هایی مثل BD، شیزوفرنی و افسردگی ماژور در ارتباط هستند.

- **TRANK1 (3p22):**

- ژن کد کننده پروتئینی که احتمالاً در ایجاد سد خونی-مغزی دخیل است.
- بیان این ژن در سلول‌های دارای ال معیوب کاهش می‌یابد.
- SNP‌های تاثیرگذار بر این ژن با بیماری‌هایی مثل BD و شیزوفرنی در ارتباط هستند.

GWAS

- اختلال دوقطبی (BD) یکی از ارثی‌ترین بیماری‌های روانی است، اما مشخص کردن مبنای ژنتیکی آن تلاش بسیار چالش‌برانگیزی است. مطالعات (GWAS) درک ما از BD را تغییر داده است، و اولین شواهد قابل تکرار از نشانگرهای ژنتیکی خاص و معماری بسیار پلی ژنیک را ارائه می‌دهد که با اسکیزوفرنی، افسردگی اساسی و سایر اختلالات همپوشانی دارد.
- در حال حاضر، نشانگرهای ژنتیکی متعددی توسط GWAS پیدا شده‌اند که هیچ‌کدام از آنها خطر عمده‌ای را برای بیماری ایجاد نمی‌کنند، و بسیاری از آنها با نشانگرهای مرتبط با اسکی زوفرنیا یا افسردگی اساسی همپوشانی دارند.

Table 1 Genetic loci associated with BD.

Locus	Lead SNP(s)	Mapped genes	eQTL genes
1p31.1	rs4650608	None	IFI44L
1q21.2	rs7544145	OTUD7B, RNU2-17P	ANP32E, MRPS21, PLEKHO1, HIST2H2AA3, HIST2H2AA3, FCGR1A, RPRD2, SEMA6C, VPS45, SV2A, HORMAD1, CTSS, APH1A
2q11.2	rs2271893, rs56361249, rs57195239	MIR3127	ARID5A, LMAN2L, CNNM4, ACTR1B
2q24.3	rs17183814	SCN2A, CSRN3, GALNT3	None
2q32.3	rs61332983	None	None
3p21.1-2	rs2251219, rs2302417, rs7618915	TLR9, MIRLET7G, DNAH1	PCBP4, ALAS1, TWF2, LOC101929054, PPM1M, WDR82, GLYCK, MIR135A1, TNNC1, NISCH, STAB1, NT5DC2, PBRM1, GNL3, GLT8D1, SPCS1, NEK4, ITIH1, ITIH3, ITIH4, ITIH4-AS1, MUSTN1, TMEM110-MUSTN1, TMEM110, BAP1, PHF7, SMIM4, RNU6-856P, RNU6ATAC16P, SNORD19B, SNORD19, SNORD69
3p22.2	rs6550435, rs9834970	DCLK3, TRANK1	TRANK1, RNU6ATAC4P, MLH1, LRRFIP2, GOLGA4
3q13.12	rs3804640	LINC01215	CD47, IFT57
4q32.2	rs11724116	FSTL5	
5p15.31	rs148538395, rs17826816	ADCY2	
5q14.1	rs10035291		SSBP2
6q13	rs57970360	None	None
6q15	rs12201676		RNGTT, PNRC1, PM20D2
6q16.1	rs12202969, rs1487441, rs2388334	LOC101927314	
6q21	rs6568686		MFS4B, REV3L, TRAF3IP2-AS1, TRAF3IP2, FYN
6q25.2	rs1203233	SYNE1, SYNE1-AS1, RNA5SP223	
6q27	rs1039002, rs10455979	PDE10A, RPS6KA2	
7p21.3	rs113779084	THSD7A, LOC102725191	
7p22.3	rs4236274, rs4332037	MIR4655	MAD1L1, MRM2, ELFN1
7q22.3	rs73188321		SRPK2, PUS7
7q34	rs142673090		
9p21.3	rs12553324		
9q32	rs10513249		WHRN
9q33.1	rs11789399		

Table 1 (continued)

Locus	Lead SNP(s)	Mapped genes	eQTL genes
10q21.2	rs10994299, rs10994318, rs10994336, rs10994415, rs4948418		ANK3
10q25.1	rs10884920, rs59134449	SORCS1, MXII, SMNDC1	XPNPEP1, ADD3
11p15.4	rs6484218	AMPD3	
11q12.2	rs12226877, rs174576, rs28456		DKFZP434K028, MYRF, TMEM258, MIR611, FEN1, FADS2, FADS1, MIR1908, FADS3, BEST1, LOC10050752
11q13.2	rs10896090	CATSPER1, GAL3ST3, TMEM151A	CST6, SNX32, PELI3, EIFIAD, CTSS, FIBP, RNASEH2C, BANFI, SF3B2, CNIH2, RAB1B, YIF1A, PACS1, KLC2
11q13.2	rs7122539		CST6, BBS1, BBS1, ZDHHC24, B4GAT1, SPTBN2, C11orf80, CCDC87, CCS, LOC102724064, CTSE, RCE1, PC, LRFN4
11q13.4	rs12575685	SHANK2	
11q14.1	rs12290811, rs12576775		TENM4 (ODZ4), MIR708
12p13.33	rs10744560, rs4765913	CACNA1C-IT1, CACNA1C-IT2, CACNA1C-AS4, CACNA1C-IT3, CACNA1C-AS3	CACNA1C
12q13.12	rs10459221, rs1054442	KMT2D, RHEBL1, DHH	WNT10B, CACNB3, CCDC65, FKBP11, ARF3, LOC105369758, DDN, PRKAG1, LMBR1L, TUBA1B
13q14.11	rs1012053	DGKH	
15q15.2	rs4447398		GANC, CAPN3, SNAP23, LRRC57, HAUS2, STARD9, TTBK2, ADAL
15q25.3	rs139221256		
16p12.2	rs420259		COG7, GGA2, EARS2, PALB2, DCTN5, PLK1, ERN2
16p13.2	rs11647445	GRIN2A	
17q12	rs2517959	MIR4728, MIEN1, GRB7	TCAP, ZBP2, GSDMA, MED1, STARD3, IKZF3, ORMDL3, PNMT, PPP1R1B, PGAP3, ERBB2, GSDMB
17q21.31	rs112114764	LOC105371789, RNU6-131P, TMUB2, ATXN7L3	TMEM101, SLC25A39, RNU3P1, MPP2, UBTF, G6PC3, HDAC5, C17orf53, ASB16, ASB16-AS1
18q21.33	rs11557713	ZCCHC2	
19p13.11	rs1064395, rs111444407	NCAN, RNU6-1028P, MIR640	RFXANK, GMIP, ZNF506, ZNF101, ATP13A1, BORCS8, MEF2B, BORCS8, NDUFA13, TSSK6, TM6SF2, YJEFN1, MAU2, GATAD2A, CILP2, LPAR2, HAPLN4, SUGP1
19p13.13	rs4926298	NFIX	DNASE2, PRDX2, GCDH, SYCE2
20q13.12	rs6130764, rs67712855	WFDC5, RBPJL	STK4-AS1, MATN4, DNTTIP1, TNNC2, SYS1, TP53TG5, SLPI, WFDC12, SEMG1, YWHAB, PABPC1L, STK4, KCNS1, PI3

Copy number variants (CNVs)

- چند ارتباط با خطر بالاتر نیز شناسایی شده است که شامل انواع کمیاب تعداد کپی (CNVs) است که معمولاً ارثی نیستند.
- تکثیر ۶۵۰ kb روی کروموزوم 16p11.2 که ابتدا در یک مطالعه جدید اسکیزوفرنی توصیف شد و بعداً به عنوان یک رویداد جدید در یک پروباند با BD زودرس تشخیص داده شد.
- در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که همپوشانی ژنتیکی بین اختلال دوقطبی و اسکیزوفرنی فراتر از آلل‌های رایج و کم خطر است.

فارماکوژنتیک

مداخله آسیب شناختی، توام با روان درمانی و آموزش روانی، درمان انتخابی در طول اپیزود های این بیماری است.

لیتیوم مؤثرترین درمان در مدیریت اختلال دوقطبی است و بیشتر مطالعات ژنتیکی روی تثبیت کننده های خلق و خو بر روی این دارو متمرکز شده اند. یافته ها امیدوارکننده هستند، اما هنوز با شناسایی آزمایش ژنتیکی که می تواند به ما در پیش بینی احتمال پاسخ به لیتیوم یا خطر واکنش های نامطلوب کمک کند، فاصله داریم.

پاسخ به لیتیوم را می توان به طور گسترده توسط ژن های هدف مربوطه گروه بندی کرد: انتقال دهنده های عصبی، ژن های سیگنالینگ سیکل شبانه روزی، مسیر اینوزیتول، سیگنال دهی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز/ گیرنده تروپومیوزین کیناز B (BDNF/TrkB) یا سایر مسیرهای سیگنال دهی [به عنوان مثال، آدنوزین حلقوی (cAMP) و پروتئین CREB]

روز جهانی اختلال دوقطبی

روز جهانی اختلال دو قطبی World Bipolar Day هر ساله در ۳۰ مارس برابر با ۱۰ فروردین گرامی داشته می‌شود. نام‌گذاری ۳۰ مارس برای روز جهانی دو قطبی نخستین بار از سوی شبکه آسیایی اختلال دو قطبی ANBD، بنیاد جهانی دو قطبی IBFP و جامعه جهانی دو قطبی ISBD انجام شد. ونگوگ که خود مبتلا به دوقطبی بود در این روز متولد شده‌است و به همین دلیل این روز را برای این مناسبت انتخاب کرده‌اند.

• آبراهام لینکلن

• وینستون چرچیل

• ون گوگ

• بتهوون

-
- <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder>
 - Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251-269. Published 2018 Apr 26. doi:10.1177/2045125318769235 A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder
 - Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Sep;73(9):526-540. doi: 10.1111/pcn.12852. Epub 2019 May 23. PMID: 31021488. The genetics of bipolar disorder
 - Pisanu C, Heilbronner U, Squassina A. The Role of Pharmacogenomics in Bipolar Disorder: Moving Towards Precision Medicine. *Mol Diagn Ther*. 2018 Aug;22(4):409-420. doi: 10.1007/s40291-018-0335-y. PMID: 29790107. Early Intervention in Bipolar Disorder
 - Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, Coombes B, Coleman JRI, et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet*. 2021 Jun;53(6):817-829. doi: 10.1038/s41588-021-00857-4. Epub 2021 May 17. PMID: 34002096; PMCID: PMC8192451.
 - Rantala MJ, Luoto S, Borráz-León JI, Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Mar;122:28-37. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.031. Epub 2021 Jan 6. Erratum in: *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jul;126:528. PMID: 33421542.
 - Perrotta, Giulio. (2019). Bipolar Disorder: Definition, Differential Diagnosis, Clinical contexts and Therapeutic approaches. *Neuroscience and Neurological Surgery*. 5. 10.31579/2578-8868/097