

Associação entre polimorfismos genéticos e transtorno bipolar

Associations between genetic polymorphisms and bipolar disorder

Verônica de Medeiros Alves¹, Aline Cristine Pereira e Silva², Valfrido Leão de Melo Neto³,
Tiago Gomes de Andrade⁴, Antonio Egidio Nardi⁵

¹ Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil.

² Mestranda em Ciências da Saúde pela UFAL, Maceió, AL, Brasil.

³ Mestre em Psiquiatria e Saúde Mental pelo Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁴ Doutor em Fisiopatologia Médica pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

⁵ Doutor em Psiquiatria e Saúde Mental pelo Instituto de Psiquiatria da UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Recebido: 15/8/2011 – **Aceito:** 10/10/2011

Resumo

Transtorno bipolar (TB) é uma doença comum que afeta aproximadamente 1% da população. Apresenta características crônicas e agudas graves, com índices de remissão de baixa e alta prevalência de comorbidades clínicas e psiquiátricas. O objetivo do presente artigo é sintetizar dados de vários artigos que investigaram polimorfismos genéticos associados com TB. Dentre os 129 artigos selecionados, identificaram-se 79 (85,87%) genes associados com TB. Essa análise identificou cinco genes que são os mais citados na literatura: CANAC1C, DAOA, TPH2, ANK3 e DISC1. Dos 92 genes identificados nesses artigos, 33 (35,87%) não mostraram associação com TB. Essa análise mostrou que, apesar dos avanços recentes com relação ao papel do polimorfismo genético na predisposição para TB, mais pesquisas ainda são necessárias para elucidar sua influência sobre esse transtorno.

Alves VM, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2012;39(1):34-9

Palavras-chave: Transtorno bipolar, genes, polimorfismos, hereditariedade, ontologia genética, associação com transtorno bipolar.

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a common disorder that affects approximately 1% of the population. It is associated with both chronic and acute severe features, such as low remission rates and a high prevalence of clinical and psychiatric comorbidities. The aim of the present article is to synthesize data from various articles that investigated genetic polymorphisms associated with BD. The 129 articles selected identified 79 (85.87%) genes associated with BD. This analysis identified the five genes that are the most cited in the literature: CANAC1C, DAOA, TPH2, ANK3 and DISC1. Of the 92 genes identified in these articles, 33 (35.87%) showed no association with BD. This analysis showed that, despite recent advances with respect to the role of genetic polymorphism in predisposition to BD, further research is still required to elucidate its influence on this disorder.

Alves VM, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2012;39(1):34-9

Keywords: Bipolar disorder, genes, polymorphisms, heredity, gene ontology, association with bipolar disorder.

Introdução

A evolução do conceito de transtorno bipolar (TB) está em curso. Suas raízes podem ser encontradas no trabalho de Araetius da Capadócia, que assumiu que a melancolia e a mania são duas formas da mesma doença. O entendimento moderno de TB começou na França, com o trabalho de Falret e Baillarger. Os conceitos essenciais de Emil Kraepelin mudaram as bases da nosologia psiquiátrica, e o conceito unitário de Kraepelin sobre a insanidade maniaco-depressiva foi amplamente aceito. As ideias de Kraepelin e Weigandt sobre estados mistos foram a pedra angular desse conceito unitário. Depois de Kraepelin, no entanto, as teorias de Kleist e Leonhard, na Alemanha, bem como o trabalho de Angst, Perris e Winokur, enfatizaram a distinção entre as formas unipolar e bipolar da depressão. Mais recentemente, a ênfase mudou novamente para o espectro bipolar, que em suas formas leves foi expandida para os limites do temperamento normal^{1,2}. Com a introdução do conceito do espectro bipolar, ampliaram-se os limites da doença, e as taxas estimadas de TB encontram-se substancialmente mais elevadas. Essas estimativas ainda precisam ser validadas por estudos de base populacional³.

Transtorno bipolar é uma condição complexa, multifatorial e poligênica, caracterizada por episódios de mania/hipomania e depressão^{4,5}. Vários genes potencialmente envolvidos na fisiopatologia

do TB foram estudados em relação à sua associação com a idade, a gravidade de início, o número de internações, a vulnerabilidade a doença e outros aspectos clínicos. A caracterização genética do TB permitirá (A) a identificação dos pais que são especialmente predispostos a ter descendentes com TB, (B) a detecção precoce de pessoas que são propensas a desenvolver TB, (C) a identificação de pacientes bipolares que são suscetíveis de ser não respondivos à terapia de lítio e (D) a identificação dos pacientes que são propensos a sofrer episódios graves. Não há atualmente um conhecimento preliminar sobre os genes que estão associados com TB. No entanto, a crescente compreensão da regulação da expressão gênica por mecanismos epigenéticos e a abordagem dimensional dos transtornos mentais sugerem novas direções para futuras pesquisas em genética psiquiátrica⁶. Em virtude da complexidade do modo de transmissão do TB e de sua heterogeneidade fenotípica, muitas dificuldades são encontradas na identificação desses genes⁷.

Nos últimos anos, avanços nas técnicas de neuroimagem, genéticas e de biologia molecular têm gerado novos conhecimentos acerca das bases biológicas da bipolaridade⁷. Vários estudos identificaram genes que estão associados com o aparecimento do TB. Trabalhos em epidemiologia genética molecular têm mostrado a influência de fatores hereditários em transtornos mentais e começaram a caracterizar suas interações genéticas com fatores ambientais⁸. A investigação

centrou-se nos principais distúrbios fisiopatológicos e definiu uma série de genes candidatos, com foco em polimorfismos funcionais e identificando sequências variantes com mudanças relevantes de proteínas ou enzimas⁸. Apesar de numerosos estudos, grande parte da variação genética que pode ser a base da patologia da doença ainda é desconhecida⁹. As análises de mudanças no DNA e os mecanismos moleculares pelos quais fatores ambientais podem atuar sobre o genoma podem levar à identificação de genes cuja expressão está envolvida na etiologia dos transtornos mentais¹⁰. Um grande número de genes com efeitos pequenos, combinado com fatores ambientais, é responsável pela etiologia do TB¹¹.

Em análises farmacogenômicas, o sucesso de estabilizadores de humor é afetado por fatores genéticos que podem alterar o fenótipo de resposta; para a maioria das drogas, há ainda informações insuficientes sobre o mecanismo pelo qual esses efeitos ocorrem¹². O lítio é a droga mais comumente utilizada para o tratamento de TB e tem sido alvo de estudos sobre a suscetibilidade genética para TB e subsequentes respostas terapêuticas¹³. Pesquisas sobre polimorfismo e TB são relevantes, porque a doença é hereditária e por apresentar resistência ao tratamento com lítio, em alguns casos¹⁴.

Dado esse contexto, a identificação de polimorfismos genéticos pode fornecer provas para a causa do TB e também identificar os genes que são fortes candidatos para um estudo mais aprofundado. Genes candidatos são selecionados com base em sua vinculação a uma característica de interesse (por exemplo, ritmo circadiano). A expressão desses genes também tem sido estudada e associada com TB. Dessa forma, a presença de polimorfismos pode ser detectada. A detecção de polimorfismos permite a identificação de fatores de risco ou fatores de proteção que afetam o desenvolvimento do TB.

Os polimorfismos são mais bem estudados quando da busca de sua associação com fenômenos mais restritos, tais como traços de personalidade, sintomas ou pequenos grupos de sintomas e, preferencialmente, endofenótipos. A busca pelos genes de suscetibilidade genética aos diversos transtornos mentais deve continuar, especialmente utilizando novos paradigmas, tais como a interação gene-ambiente e por meio da investigação de endofenótipos, como tem sido investigado por meio de neuroimagem e testagem neuropsicológica¹⁵. Assim, esta pesquisa busca identificar os artigos que investigaram a presença de polimorfismos genéticos que estão associados com TB.

Métodos

Artigos originais publicados no banco de dados PubMed/Medline foram selecionados por meio das seguintes associações: “transtorno bipolar e SNP” e “transtorno bipolar e polimorfismo”. A pesquisa da

ontologia gênica no PubMed foi utilizada para determinar a função de cada gene identificado. As referências dos artigos selecionados não foram utilizadas como fonte nessa revisão.

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- publicado entre 2005 e 2011;
- escritos em inglês;
- incluídos códigos que identificam a localização de polimorfismos (por exemplo, rs 1006737 – Gene CACNA1C);
- descritos genes associados com TB;
- nenhuma associação com TB.

Resultados

Foram selecionados 129 artigos originais que identificaram polimorfismos genéticos associados ou não associados ao TB e publicados entre 2005 e 2011. Foram selecionados apenas aqueles que incluíram um código de identificação para a localização dos polimorfismos. Esses artigos identificaram 92 genes (Tabela 1).

Genes e polimorfismos que demonstram associação

Dentre os 129 artigos selecionados, 79 (85,87%) genes mostravam associação com TB (Tabela 1). A análise desses artigos associados identificou cinco genes como os mais citados na literatura: CANAC1C¹⁶⁻²⁴, DAOA²⁵⁻³², TPH^{30,33-37}, ANK3^{21,38-39} e DISC1⁴⁰⁻⁴³ (Tabela 2). Esses cinco genes respondem por 29 artigos originais que mostraram associação com TB. Os 29 artigos representam a pesquisa de vários países: Estados Unidos^{16,17,21,28,41}, Alemanha^{8,20,39}, Austrália²¹, Reino Unido^{19,23,24,32}, África^{25,26}, Romênia^{23,33}, Escócia³⁰, Finlândia^{31,41}, China^{29,33,43}, Suécia³⁴, Rússia⁸, França³⁷, Irlanda³⁵, Canadá³⁸, Japão⁴², Itália¹⁸ e Holanda²². Alguns artigos relacionavam o polimorfismo genético especificando a classificação do TBI^{8,25,27,32,35,36,39,41}, além do TBI e II³⁷. A população estudada pelos autores dos artigos selecionados é, em sua maioria, do ocidente^{18,20,22,26,28,30,32,34-38} e, em menor parte, do oriente^{25,27,33,43}.

Dentre as 196 funções desses 92 genes polimórficos, de acordo com a ontologia genética, os mais comuns foram os seguintes: a ligação às proteínas, aparecendo em 32,61% (30) dos genes, ligação ao íon metal (19,56% – 18), ligação ao ATP (18,48% – 17), atividade de receptor (17,39% – 16) e ligação de nucleotídeos (16,3% – 15) (Tabela 2).

Dentre os cinco polimorfismos genéticos mais citados na literatura, foi possível identificar três genes: ANK3, CACNA1C e DISC1, com funções de ligação às proteínas. TPH2 tem atividade de ligação a íons metálicos. O gene DAOA não foi associado com qualquer função no banco de dados da ontologia gênica do PubMed. Nenhum desses genes tem uma ontologia gênica em comum. CACNA1C e DISC1 foram encontrados como componentes do

Tabela 1. Polimorfismos genéticos associados com TB, publicados entre 2005 e 2011

| GENES | GENES | GENES | GENES | GENES | GENES |
|--------------------|-----------------|------------|-----------|----------------|------------|
| ANK3* | G72/G30 DAOA*.a | GABRB2* | ADCY8* | hNP* | NCAM1*.a |
| Bcl-2* | NR1D1* | EGR3* | ST3GAL1* | QDPR* | PREP*.a |
| CACNA1C* | GPR50*.a | GRIA2* | PDLIM5*.a | CLOCK* | CHRNA2*.a |
| P2RX7*.a | GRM3* | GRIA1*.a | DGKH* | BHLHB2* | CHRNA5*.a |
| GSK3β* | LACE1* | AKT1* | PPARD* | CSNK1E* | CHRN1*.a |
| AANAT* | CHRNA7*.a | SP4* | PALB2* | BDNF*.a | CHRN4*.a |
| DOK5* | ITIH1* | PI4K2B*.a | COMT* | SIAT4A* | TBX1*.a |
| CRY2* | RORB*.a | DFNB31* | TPH2*.a | TACR1* | IMPA2* |
| NR4A3*.a | PPARGC1B* | SORCS2* | PCDHα* | DISC1* | SST* |
| GRIN2B*.a | TEF* | SCL39A3*.a | PCNT* | TSNAX* | ARNTL* |
| HSP-70* | DHHC*.a | IGF1* | ATP1A3* | ATP1A1* | NOS1* |
| OTX2*.a | SLC6A3* | NAPG* | HTR2A* | ATP1A2* | KIAA0564* |
| SCN8A* | YWHAH* | ERG3*.a | DTNBP1*.a | PACAP/ADCYAP1* | NRG1* |
| 5-HT1A*.a | SPAN8* | NPAS2*.a | TRPM2* | VAPA*.a | CHMP1.5*.a |
| 5-HT6*.a | DARPP-32*.a | NDUFV2* | RGS4* | MPPPE1*.a | BRC42* |
| VMAT1 (Thr136Ser)* | Per3* | MAOA*.a | | | |

* Genes associados com TB; .a Genes não associados com TB.

Tabela 2. Detalhes do estudo para genes candidatos ao TB mais citados na literatura entre 2005 e 2011

| Genes | Designação | Função | Caso/controle | Autores | Polimorfismo |
|---------|---|--|------------------------------------|---|--|
| CACNA1C | Subunidade α -1C do canal de cálcio tipo-L voltagem-dependente | Ligação à calmodulina, ligação à proteína, cálcio voltagem-dependente, atividade do canal voltagem-dependente da atividade de canais iônicos | 90 cDNA | Quinn <i>et al.</i> , 2010 | rs1006737 |
| | | | 585 | Franke <i>et al.</i> , 2010 | rs1006737 |
| | | | 1.868/2.938 | Green <i>et al.</i> , 2010 | rs1006737 |
| | | | 282/440 | Bigos <i>et al.</i> , 2010 | rs1006737 |
| | | | 110 | Erk <i>et al.</i> , 2010 | rs1006737 |
| | | | 2.021/1.840 | Dao <i>et al.</i> , 2010 | rs2370419 rs2470411 |
| | | | 1.213 | Cassamassina <i>et al.</i> , 2010 | rs10848635 rs1006737 |
| | | | 1.098/1.267 | Ferreira <i>et al.</i> , 2009 | rs1006737 |
| | | | 77 | Kempton <i>et al.</i> , 2009 | rs1006737 |
| DAOA | D-aminoácido oxidase | Não descrito | 191/188 | Dalvie <i>et al.</i> , 2010 | rs701567 |
| | | | 198/180 | Grigoriou-Serbanescu <i>et al.</i> , 2010 | rs3916965 rs1935057 rs3916967 rs2391191 |
| | | | 248/188 | Gawlik <i>et al.</i> , 2010 | rs2391191 rs1935062 rs3916966 |
| | | | 475/588 | Zhang <i>et al.</i> , 2009 | rs778293 |
| | | | 555/564 | Maheshwari <i>et al.</i> , 2009 | rs1935058 |
| | | | 706/1416 | Soronen <i>et al.</i> , 2008 | rs2391191 rs3916966 |
| | | | 723 | Williams <i>et al.</i> , 2006 | rs391695 rs1341402 rs1935058 rs2391191 rs778294 rs954581 rs1421292 |
| | | | 213/197 | Prata <i>et al.</i> , 2008 | rs2111902 rs3918346 rs746187 rs3916972 |
| TPH2 | Triptofano hidroxilase 2 | Função de ligação ao íon ferro, ligação ao íon metal, atividade triptofano 5-mono-oxigenase | 151 | Roche e Mckee, 2009 | rs1386482 rs1386486 rs4290270 |
| | | | 883/1.300 | Cichon <i>et al.</i> , 2008 | rs17110563 rs11178997 rs11178998 rs7954758 |
| | | | 198/180 | Grigoriou-Serbanescu <i>et al.</i> , 2008 | rs17110563 |
| | | | 105/106 | Lin <i>et al.</i> , 2007 | rs4570625 rs11178997 rs11178998 rs11179003 rs171110747 |
| | | | 225/221 | Harvey <i>et al.</i> , 2007 | rs4290270 |
| | | | 182/364 | Bogaert <i>et al.</i> , 2006 | rs4131348 |
| ANK3 | Anquirina G | Ligação à proteína | 47/67 | Ruberto <i>et al.</i> , 2011 | rs10994336 |
| | | | 90 cDNA | Quinn <i>et al.</i> , 2010 | rs10994336 |
| | | | 1.098/1.267 | Ferreira <i>et al.</i> , 2009 | rs10994336 |
| | | | 923/774 | Schulze <i>et al.</i> , 2009 | rs10994336 rs9804190 |
| DISC1 | Transtorno da esquizofrenia 1 | Ligação à proteína | 506/507 | Xiao <i>et al.</i> , 2011 | rs2738864 rs16841582 |
| | | | 379 | Perlis <i>et al.</i> , 2008 | rs10495308 rs2793091 rs2793085 |
| | | | 723 membros de 179 famílias com TB | Palo <i>et al.</i> , 2007 | rs821616 |
| | | | 373/717 | Hashimoto <i>et al.</i> , 2006 | rs821616 |

citoplasma, e os genes ANK3 e DISC1 codificam componentes do citoesqueleto.

Os artigos discutindo o gene CACNA1C investigaram amostra de pacientes com TB entre 282 e 2.021 indivíduos. A amostra de controle variou de tamanho entre 440 e 2.938 indivíduos saudáveis. Quatro estudos trabalharam apenas com pessoas saudáveis ou com cDNA (derivado de células linfoblásticas) do banco de dados HapMap. Quatro códigos descrevendo a localização de um gene polimórfico associados ao TB foram identificados (Tabela 2). Esse gene está localizado no cromossomo 12p13.3 (Figura 1).

Artigos relacionados com o gene DAOA apresentaram amostras entre 191 e 704 indivíduos com TB e entre 180 e 1.416 indivíduos saudáveis como controles. Apenas um estudo continha apenas indivíduos saudáveis. Esses estudos identificaram 17 códigos para a localização de um polimorfismo genético associado a TB (Tabela 2). Esse gene está localizado no cromossomo 13q34 (Figura 1).

Artigos relacionados com o gene TPH2 apresentaram amostras entre 105 e 883 indivíduos com TB e entre 106 e 1.300 controles saudáveis como controles. Apenas um estudo não incluiu amostras de controle. Esses estudos identificaram 11 códigos para os locais de polimorfismos associados com TB (Tabela 2). Esse gene está localizado no cromossomo 12q21.1 (Figura 1).

Artigos relacionados com o gene ANK3 apresentaram amostras entre 47 e 1.098 indivíduos com TB e entre 67 e 1.267 indivíduos controle. Um artigo estudou cDNA (derivado de células linfoblásticas) do banco de dados HapMap. Esses estudos relataram quatro códigos que representam o local do polimorfismo associado com TB (Tabela 2). Esse gene está localizado no cromossomo 10q21 (Figura 1).

Artigos relacionados com o gene DISC1 apresentaram amostras entre 373 e 506 pacientes com TB. Um artigo não inclui as amostras de controle e estudou membros de famílias afetadas com TB. Esses estudos identificaram seis códigos indicando a localização do polimorfismo associado com TB (Tabela 2). Esse gene está localizado no cromossomo 1q42.1 (Figura 1).

Quanto à funcionalidade dos polimorfismos identificados, observou-se que era feita a análise da variação na expressão do polimorfismo genético, em associação com algumas variáveis: avaliação cognitiva³⁹, memória^{39,41} e tomada de decisão³⁹; doença psicótica após uso de álcool, dependência de substâncias, uso de drogas endovenosas, doença psicótica secundária a medicamentos²⁰; memória emocional, emoção na face, memória no trabalho¹⁷; episódios de internação pela doença^{27,25}; idade da primeira hospitalização^{26,34}; idade de início³⁶, número de episódios, história familiar de doença psiquiátrica^{8,36} em primeiro e segundo grau²⁵; atenção⁴¹. Essas variá-

veis vêm mostrando maior relação dos polimorfismos e episódios de TB que quando estudado polimorfismo com diagnóstico de TB.

Genes/polimorfismos sem associação com TB

Dos 92 genes identificados, 33 (35,87%) especificamente não mostraram associação com TB (Tabela 1). Os genes DAOA, TPH2, P2RX7, NR4A3, GPR50, CHRNA7, RORB, GRIA1, PDLIM5, BDNF, NCAM1, VAPA, DTNBP1, SLC6A3, 5-HT1 e OTX2 foram descritos como associados e não associados com TB por diferentes estudos (Tabela 1).

Discussão

O estudo do polimorfismo genético associado ao TB levanta a hipótese de que associar uma doença mental principalmente com variantes genéticas comuns é ultrapassado. Agora se acredita que múltiplas variantes raras têm um potente efeito sobre o risco de doença e que elas poderiam se acumular para se tornar um componente substancial do risco de doença mental⁴⁴. A busca por informações genéticas que estejam associadas ao desencadeamento do TB envolve fatores ambientais e estruturais. Dentre os genes associados com TB, aqueles com atividade de ligação à proteína podem ser especialmente relevantes. Isso porque as propriedades biológicas de uma célula são determinadas pelas proteínas ativas expressas. Esses genes podem estar envolvidos no TB mediante mudanças na estrutura da proteína, aumentando ou diminuindo alguma característica/função que pode causar grandes alterações celulares. Alternativamente, esses genes podem ainda estar ativos, juntamente com outras proteínas, mas com mudanças em suas funções que desencadeiam TB.

Adenosina trifosfato (ATP) é uma chave de transferência de energia entre moléculas, sendo usada em muitos processos biológicos. Ela está envolvida no transporte ativo de moléculas, síntese e secreção de substâncias, locomoção e divisão celular. Genes envolvidos na síntese de ATP podem interferir em um ou mais desses processos biológicos, promovendo o aparecimento de TB. Genes envolvidos na função de receptor podem aumentar ou diminuir a atividade do receptor e, assim, modificar alguma função/ação, que pode, então, contribuir para o aparecimento da TB. Mudanças na síntese dos nucleotídeos (adenina, guanina, citosina, timina e uracila) podem resultar em mutações ou polimorfismos, dependendo do efeito da mudança estrutural. Isso pode contribuir para TB.

Estudos dos cinco mais citados genes mostram sua influência na etiologia do TB. Vários artigos confirmaram a associação de polimorfismos em CACNA1C com TB. A forte expressão de CACNA1C em pacientes com TB sugere um aumento da atividade dos canais de cálcio. Assim, os inibidores dos canais de cálcio podem ter valor clínico para o tratamento de TB. Um desses estudos identificaram um potencial mecanismo de risco para o transtorno bipolar¹⁶. A diminuição na expressão CACNA1C pode proteger contra o desenvolvimento do transtorno do humor¹⁷. Dois polimorfismos no gene CACNA1C (rs10848635, rs1006737) tiveram um efeito protetor sobre episódios de TB. O polimorfismo rs1006737 também foi correlacionado com a gravidade reduzida de depressão e insônia. No entanto, ambos os alelos estavam associados com um risco aumentado de suicídio durante o tratamento para depressão¹⁸. Essa é uma demonstração clara de que há uma sobreposição entre os genes na base biológica da suscetibilidade à doença mental em todo o espectro clínico¹⁹.

Pesquisa conduzida por Erk *et al.*²⁰ sugere um mecanismo de interação gene-ambiente para TB, ou seja, uma adaptação disfuncional ao estresse. CANAC1C foi estabelecido como um alvo da droga por causa de seu local de ligação com os bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil); essas drogas demonstraram alguma evidência de eficácia na estabilização do humor de pacientes com TB. A expressão da subunidade do canal de cálcio é diminuída no cérebro de camundongos em resposta ao lítio, uma das mais eficazes terapia bipolar²¹. Variação genética em CACNA1C está associada com o volume do tronco encefálico que modula o controle central sobre o motor, afetivo, cognitivo e excitação, proporcionando um

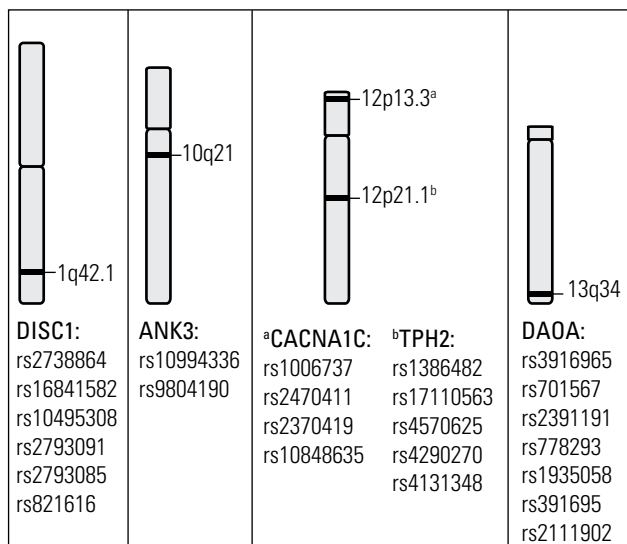


Figura 1. Localização do cromossomo dos cinco genes mais comumente associados com TB e seus polimorfismos.

fator de risco psiquiátrico²². A ressonância magnética mostrou que houve correlação significativa entre a mutação CACNA1C e o volume total da massa cinzenta, mas não em volume regional da substância cinzenta, volume de substância branca ou volume do líquido cefalorraquidiano²³. Vários artigos altamente citados sobre o gene DAOA confirmam a sua associação com TB. Um estudo inicial por Dalvie *et al.*²⁵ mostra evidências preliminares de que alelos do gene ancestral DAOA (rs701567) têm um efeito protetor, diminuindo as chances de ter TB grave (psicose e hospitalizações repetidas). Haplótipos de DAOA/G30 estão associados com psicose afetiva, mas não contribuem para a patogênese da desordem afetiva²⁶. Diferentes polimorfismos que potencialmente indicam a associação do haplótipo DAOA/G30 foram encontrados e correlacionados com episódios psicóticos e alterações do humor com delírios em pacientes romenos com TB²⁷. Outros estudos sugerem que DAOA não tem um grande efeito sobre a suscetibilidade ao TB, mas pode contribuir para a suscetibilidade em algumas famílias²⁸. Em contraste, vários sensibilizantes (e talvez de proteção) variantes do gene DAOA/G30 estão presentes em populações diferentes²⁹. Evidência adicional apoia a participação de DAOA/G30 e DAO na etiologia do TB, mas nenhuma indicou qualquer interação entre esses genes³⁰. Portanto, DAOA pode desempenhar um papel importante na predisposição dos indivíduos com um fenótipo misto de psicose e mania e levar a alterações nas características expressas dessa doença psicológica³¹. Williams *et al.*³² sugeriram que a depressão está associada com maior função glutamatérgica. Pacientes com mutações no gene DAOA, que está associado a transtornos afetivos, têm sintomas que devem ser associados com a atividade reduzida e/ou ativação frontal do DAO.

Uma análise dos artigos relacionados ao TPH2 mostra que esse gene pode influenciar o risco de TB³³. Um estudo realizado em uma população de ascendência sueca fornece evidências preliminares para associação do gene TPH2 com proteção contra a patogênese da desordem afetiva³⁴. Um exame dos efeitos funcionais do TPH2 fornece evidência para a menor estabilidade térmica e solubilidade da enzima mutante, sugerindo que a produção reduzida de 5-HT no cérebro pode servir como um mecanismo fisiopatológico do TB³⁵. Estudos realizados por Grigoriou-Serbanescu *et al.*³⁶ também apoiam o envolvimento de TPH2 na variabilidade da etiologia do TB. O polimorfismo rs17110563, que fica na região de codificação da proteína TPH2, foi detectado em uma paciente romena, mas não em indivíduos controle, apoiando a hipótese de que ela representa um fator de risco para uma forma rara de TB. O *locus* de suscetibilidade para TB em TPH2 mostra uma associação estatisticamente significativa com TB em ambos *locus* específicos do polimorfismo e no marcador do haplótipo do polimorfismo³⁷.

A proteína ANK3 é encontrada no segmento inicial do axônio e governa a localização dos canais de sódio voltagem-dependentes. Os níveis de expressão de mRNA, ANK3 e CACNA1C são afetados por variação genética local²⁴. ANK3 é reduzida no cérebro de camundongos em resposta ao lítio, uma das terapias mais eficazes bipolares. Dados significativos da literatura sugerem que o TB é uma doença dos canais de íons²¹. O gene ANK3 tem um efeito seletivo sobre a sensibilidade aos sinais que afetam a atenção sustentada de um indivíduo e, portanto, pode, eventualmente, contribuir para o risco de TB³⁸. Regiões próximas ao polimorfismo rs9804190 e rs10994336 serão pontos de partida para futuros estudos que visam definir variantes funcionais que são responsáveis pela suscetibilidade a TB³⁹. A amostra pequena de um artigo relacionado ao gene ANK3 pode evidenciar pouca significância de sua associação com TB³⁹.

O envolvimento de DISC1 na etiologia do TB foi sugerido por Palo *et al.*⁴⁰. Esses autores sugerem que polimorfismos em DISC1 contribuem para variações nos aspectos psicóticos do espectro do TB. DISC1 pode representar um novo alvo para os tratamentos de desenvolvimento e ferramentas de diagnóstico para TB⁴¹. DISC1 está associado com baixa atividade biológica do ERK (regulação da quinase extracelular), volume reduzido de matéria cinzenta no cérebro e aumento do risco para depressão maior⁴³. Um haplótipo [rs2738864

(C)-rs16841582 (C)] foi associado com TB. Essa descoberta fornece dados sobre o papel da DISC1 em TB⁴³.

Conclusão

Este estudo mostra que, apesar dos avanços no que diz respeito ao papel dos polimorfismos genéticos na predisposição para o TB, pesquisas significativas ainda devem ser realizadas para elucidar o papel de genes específicos e suas variantes nessa doença.

Referências

1. Del Porto JA. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26(III):3-6.
2. Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. Rev Psiq Clín. 2005;32(1):7-14.
3. Lima MS, Tassi J, Novo IP, Mari JJ. Epidemiologia do transtorno bipolar. Rev Psiq Clín. 2005;32(1):15-20.
4. Souza FGM. Tratamento do transtorno bipolar – Eutimia. Rev Psiq Clín. 2005;32(1):63-70.
5. Michelon L, Vallada H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. Rev Psiq Clín. 2005;32(1):21-7.
6. Machado-Vieira R, Bressan RA, Frey B, Soares JC. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. Rev Psiq Clín. 2005;32(1):28-33.
7. Michelon L, Vallada H. Genética do transtorno bipolar. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26(III):12-6.
8. Cichon S, Winge I, Mattheisen M, Georgi A, Karpushova A, Freudenberg J, et al. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 50-region are associated with bipolar affective disorder. Hum Mol Gen. 2008;17(1):87-97.
9. Emily M, Mailund T, Hein J, Schausler L, Schierup MH. Using biological networks to search for interacting loci in genome-wide association studies. Eur J Hum Gen. 2009;17:1231-40.
10. Rutten BPF, Mill J. Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders. Schizophr Bull. 2009;35(6):1045-56.
11. Klar AJS. A proposal for re-defining the way the aetiology of schizophrenia and bipolar human psychiatric diseases is investigated. J Biosci. 2010;35(1):11-5.
12. Squassina A, Manchia M, Zompo MD. Pharmacogenomics of mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. Hum Genomics Proteomics. 2010:1-19.
13. King J, Keim M, Teo R, Weening KE, Kapur M, McQuillan K, et al. Genetic control of lithium sensitivity and regulation of inositol biosynthetic genes. PLoS ONE. 2010;5(6):e11151.
14. Tang B, Thornton-Wells T, Askland KD. Comparative linkage meta-analysis reveals regionally-distinct, disparate genetic architectures: application to bipolar disorder and schizophrenia. PLoS ONE. 2011;6(4):e19073.
15. Nishioka SA, Perin EA, Sampaio AS, Cordeiro C, Cappi C, Mastrorosa RS, et al. The role of the VNTR functional polymorphism of the promoter region of the MAOA gene on psychiatric disorders. Rev Psiq Clín. 2011;38(1):34-42.
16. Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, Straub RE, Vakkalanka R, Kolachana B, et al. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(9):939-45.
17. Dao DT, Mahon PB, Cai X, Kovacsics CE, Blackwell RA, Arad M, et al. Mood disorder susceptibility gene CACNA1C modifies mood-related behaviors in mice and interacts with sex to influence behavior in mice and diagnosis in humans. Biol Psychiatry. 2010;68:801-10.
18. Casamassima F, Huang J, Fava M, Sachs GS, Smoller JW, Cassano GB, et al. Phenotypic effects of a bipolar liability gene among individuals with major depressive disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010;153B(1):303-9.
19. Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, et al. The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2010;15:1016-22.
20. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K, Boberfeld CO, Esslinger C, Kirsch P, et al. Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(8):803-11.
21. Ferreira MAR, Donovan MCO, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports

- a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genetics*. 2008;40(9):1056-8.
22. Franke B, Vasquez AA, Veltman JA, Brunner HG, Rijpkema M, Fernández G. Genetic variation in CACNA1C, a gene associated with bipolar disorder, influences brainstem rather than gray matter volume in healthy individuals. *Biol Psychiatry*. 2010;68:586-8.
 23. Kempton MJ, Ruberto G, Vassos E, Tatarelli R, Girardi P, Collier D, et al. Effects of the CACNA1C risk allele for bipolar disorder on cerebral gray matter volume in healthy individuals London, United Kingdom. *Am J Psychiatry*. 2009;166(12):1413-4.
 24. Quinn EM, Hill M, Anney R, Gill M, Corvin AP, Morris DW. Evidence for cis-acting regulation of ANK3 and CACNA1C gene expression. *Bipolar Dis*. 2010;12:440-5.
 25. Dalvie S, Horn N, Nossek C, Merwe L, Stein DJ, Ramesar R. Psychosis and relapse in bipolar disorder are related to GRM3, DAOA, and GRIN2B genotype. *Afr J Psychiatry*. 2010;13:297-301.
 26. Gawlik M, Wehner I, Mende M, Jung S, Pfuhlmann B, Knapp M, et al. The DAOA/G30 locus and affective disorders: haplotype based association study in a polydiagnostic approach. *BMC Psychiatry*. 2010;10(59):1-7.
 27. Grigoriu-Serbanescu M, Herms S, Diaconu CC, Jamra RA, Meier S, Bleotu C, et al. Possible association of different G72/G30 SNPs with mood episodes and persecutory delusions in bipolar I Romanian patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:657-63.
 28. Maheshwari M, Shi J, Badner JA, Skol A, Willour VL, Muzni DM, et al. Common and rare variants of DAOA in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*. 2009;150B(7):960-6.
 29. Zhang Z, Li Y, Zhao Q, Huang K, Wang P, Yang P, et al. First evidence of association between G72 and bipolar disorder in the Chinese Han population. *Psychiatr Genet*. 2009;19:151-3.
 30. Prata D, Breen G, Osborne S, Munro J, St. Clair D, Collier D. Association of DAO and G72(DAOA)/G30 genes with bipolar affective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008;147B:914-7.
 31. Soronen P, Silander K, Antila M, Palo OM, Tuulio-Henriksson A, Kieseppa T, et al. Association of a nonsynonymous variant of DAOA with visuospatial ability in a bipolar family sample. *Biol Psychiatry*. 2008;64(5-3):438-42.
 32. Williams NM, Green EK, Macgregor S, Dwyer S, Norton N, Williams H, et al. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:366-73.
 33. Lin Yi-Mei J, Chao Shin-Chih, Chen Tsung-Ming, Lai Te-Jen, Chen Jia-Shing, Sun HS. Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(9):1015-102.
 34. Bogaert AVD, Slegers K, Zutter S, Heyrman L, Norrback KF, Adolfsson R, et al. Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1103-10.
 35. Roche S, McKeon P. Support for tryptophan hydroxylase-2 as a susceptibility gene for bipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics*. 2009;19:142-6.
 36. Grigoriu-Serbanescu M, Diaconu CC, Herms S, Bleotu C, Vollmer J, Muhleisen TW, et al. Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population. *Psychiatric Genetics*. 2008;18:240-7.
 37. Harvey M, Gagne B, Labbe M, Barden N. Polymorphisms in the neuronal isoform of tryptophan hydroxylase 2 are associated with bipolar disorder in French Canadian pedigrees. *Psychiatric Genetics*. 2007;17:17-22.
 38. Ruberto G, Vassos E, Lewis CM, Tatarelli R, Girardi P, Collier D, et al. The cognitive impact of the ANK3 risk variant for bipolar disorder: initial evidence of selectivity to signal detection during sustained attention. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e16671.
 39. Schulze TG, Detera-Wadleigh SD, Akula N, Gupta A, Kassem L, Steele J, et al. Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009;14(5):487-91.
 40. Palo OM, Antila M, Silander K, Hennah W, Kilpinen H, Soronen P, et al. Association of distinct allelic haplotypes of DISC1 with psychotic and bipolar spectrum disorders and with underlying cognitive impairments. *Hum Mol Genetics*. 2007;16(20):2517-28.
 41. Perlis RH, Purcell S, Fagerness J, Kirby A, Petryshen TL, Fan J, et al. Family-based association study of lithium-related and other candidate genes in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):53-61.
 42. Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, et al. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genetics*. 2006;15(20):3024-33.
 43. Xiao Y, Zhang J, Wang Y, Wang P, Li X, Ji J, et al. Limited association between Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) gene and bipolar disorder in the Chinese population. *Psychiatric Genetics*. 2011;21:42-6.
 44. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Liu C. After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2011;168:253-6.