

Schizofreni og molekylærgenetikk



Tema:
Schizofreni

Bakgrunn. Schizofreni er en alvorlig sinnslidelse, med en livstidsrisiko i befolkningen på omtrent 1%. På tross av stor forskningsaktivitet er kunnskap om sykdomsmekanismene stadig begrenset.

Materiale og metode. Basert på tilgjengelig forskningslitteratur gir vi i denne artikkelen en oversikt over mulige molekylærgenetiske forhold ved schizofreni.

Resultater og fortolkning. Familie-, tvilling- og adopsjonsstudier har vist at schizofreni har en høy arvelighet, noe som indikerer at genetiske faktorer predisponerer for sykdomsutvikling. Det er en positiv kobling til kromosomregioner som sannsynligvis inneholder sårbarhetsgener av moderat effekt. Genetiske varianter i ulike kandidatgener og forskjellige kromosomanomalier er tilsynelatende assosiert med økt sårbarhet for schizofreni. Men fremdeles er de genetiske mekanismer i hovedsak ukjente. Som et resultat av den raske fremgang innen molekylærgenetisk kunnskap og metodeutvikling de siste årene, har vi nå tilgang til høykapasitetsteknologier innenfor funksjonell genomforskning som kan gjennomføre hele genomet på jakt etter sårbarhetsgener. Dette må kombineres med en ny klinisk tilnærming, hvor sykdommen karakteriseres basert på trekk og symptomer som kanskje mer direkte reflekterer underliggende fundamentale prosesser med relevans til schizofreni.

Schizofreni fremstår fortsatt som ett av de store mysterier innen moderne biomedisinsk forskning. På tross av stor entusiasme og enorm forskningsaktivitet gjennom de siste tiår er kunnskapen om sykdomsmekanismer stadig begrenset, og den eneste årsaksfaktoren som med rimelig sikkerhet er vist, er arvelig disposisjon. Man bygger da på funn fra ulike familie-, tvilling- og adopsjonsstudier siden 1950-årene (1–3).

I tvillingstudier kartlegger man et større antall eneggede (monozygote) og toeggede (dizygote) tvillingpar for å bestemme i hvilken grad begge tvillingene viser samme sykdom (såkalt konkordans) når minst én av dem er blitt syk. Dersom genetisk predispo-

Ole A. Andreassen

ole.andreassen@ullevål.no

Avdeling for akuttpsykiatri

og

Avdeling for forskning og undervisning

Psykiatrisk divisjon

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Vidar M. Steen

Dr. E. Martens forskningsgruppe

for biologisk psykiatri

Senter for medisinsk genetikk og

molekylærmedisin

Locus for nevrovitenskap

Haukeland Sykehus

og

Universitetet i Bergen

5021 Bergen

Andreassen OA, Steen VM.

The molecular genetics of schizophrenia.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2118–22

Background. Schizophrenia is a severe mental disorder with a lifetime risk in the population of 1%. Despite extensive research, the underlying neurobiological mechanisms remain largely unknown.

Material and methods. Based on relevant research literature, an overview of the molecular genetics of schizophrenia is given.

Results and interpretation. Family, twin and adoption studies have shown that schizophrenia has a high heritability, indicating a significant genetic component to its aetiology. There is positive linkage to chromosomal regions which probably contain susceptibility genes of moderate effect. Genetic variants in different candidate genes and different chromosome abnormalities are apparently associated with increased susceptibility to schizophrenia. However, the genetic mechanisms of schizophrenia are still largely unknown. As a result of recent advancements in molecular genetic knowledge and methods, high-throughput techniques are now available in functional genomic research that will enable genome-wide search for susceptibility genes. This has to be combined with a new clinical approach where schizophrenia is characterized based on symptoms and traits that might more directly reflect fundamental processes of relevance to the disorder.

sisjon er en viktig årsaksfaktor for den aktuelle sykdommen, forventes det at monozygote tvillinger har en relativt høy konkordans, som i tillegg ligger vesentlig over konkordansen for dizygote tvillinger. Ved sammenstilling av mange slike tvillingstudier har man kommet frem til konkordansra-

I Tidsskriftet nr. 20–23/2002 publiseres en artikkelserie om schizofreni. Artiklene er redigert av Petter Jensen Gjersvik i samarbeid med Erlend Hem

ter for schizofreni på 5–25 % hos dizygoter og 30–65 % hos monozygoter tvillinger (1, 3). Betydningen av genetisk predisposisjon er også blitt bekreftet i adopsjonsstudier, der man har undersøkt pasienter med schizofreni som ble bortadoptert i barnealder (2).

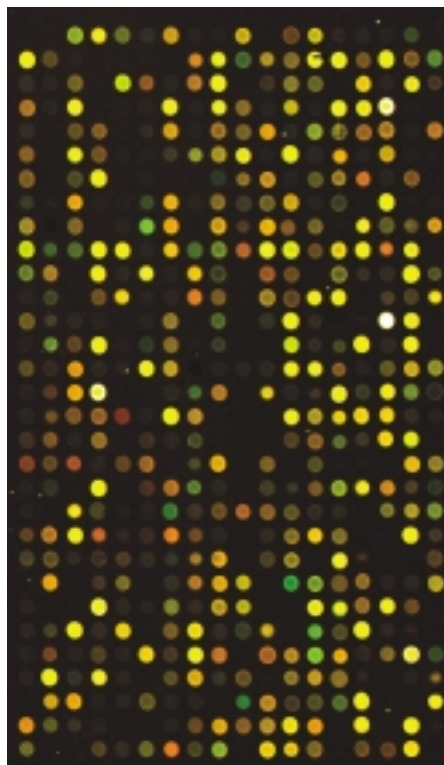
Hovedkonklusjonen fra de ulike epidemiologiske undersøkelsene er at risikoen for å utvikle sykdommen hos slektninger til schizofrenipasienter korrelerer med andelen av felles gener. Livstidsrisikoen for schizofreni er ca. 1 % i hele befolkningen, 2 % i tredje-gradsslektninger (f.eks. tremenninger), 2–6 % i andregradsslektninger (f.eks. søskenbarn) og omkring 6–17 % i førstegradsslektninger (f.eks. søsken) (4). Risikoen øker også med antall nær beslektede syke i familien. Med utgangspunkt i familie- og tvillingstudier er det mulig å beregne heritabilitet, som er en kalkulert andel av sårbarhet for sykdom som skyldes arvelige faktorer. For schizofreni er heritabiliteten estimert til opptil 80 % (5), som tilsvarer verdien for bipolar lidelse, men er klart høyere enn verdien for hypertensjon og koronar hjertesykdom. Heritabiliteten angir strengt tatt kun predisposisjonen for å utvikle schizofreni, ikke utbrudd av sykdommen i seg selv. Dette er en forklaring på at konkordansverdien hos eneggede tvillinger er lavere enn heritabilitetsestimatet.

Metoder for å påvise sårbarhetsgener ved schizofreni

Selv om det lenge har vært kjent at arv er en viktig etiologisk faktor ved schizofreni, har det vært vanskelig å identifisere sykdomsgener. Tidligere var dette relatert til svært begrensede muligheter for undersøkelse av genmarkører. I løpet av 1980- og 90-årene ble man imidlertid i stand til å utføre direkte DNA-analyser i stadig større skala, og faget molekylærgenetikk vokste frem. Disse nye mulighetene førte til stor optimisme i genetisk schizofreniforskning.

Tre hovedmetoder benyttes i slik forskning: assosiasjonsstudier, koblingsstudier og kromosomanalyser.

I assosiasjonsstudier undersøker man direkte ulike varianter (alleler) av hypotetiske sykdomsgener, for å bestemme om ett spesifikt allel og en spesiell sykdom samvarierer på gruppe- eller populasjonsnivå. Det vanligste er å studere frekvensen av en eller flere genvarianter i en gruppe ubeslektede pasienter sammenliknet med en populasjonsbasert kontrollgruppe, såkalt kasus-kontroll-design. Assosiasjonsstudier brukes til å evaluere bidraget til forskjellige vanlig forekommende varianter i mulige sykdomsgener, og denne typen analyser har relativt god kraft til å identifisere sårbarhetsgener med liten effekt. Problemet er å finne ut blant hvilke kandidatgener man skal starte å lete. Til nå har man hovedsakelig studert kandidatgener basert på de dominerende nevrokjemiske modellene for schizofreni. Sannsynligheten for å velge de rette genene er



Figur 1 Utsnitt av en mikromatrise etter hybridisering. Hvert punkt inneholder en kjent gensekvens. Fargen på flekken antyder relativ genaktivitet i en prøve sammenliknet med en kontroll. Gul farge tilsvarer lik aktivitet for genet i prøve og kontroll. Rød eller grønn farge tilsvarer høyere eller lavere aktivitet for det aktuelle genet mellom prøve og kontroll. Figuren er gjengitt med tillatelse fra Roger Løvlie, Dr. E. Martens forskningsgruppe for biologisk psykiatri, Haukeland Sykehus, Universitetet i Bergen

forsvinnende liten når man har mangelfull kunnskap om de biologiske mekanismene som ligger bak utviklingen av sykdommen. Det er derfor en betydelig risiko for falskt positive funn når et stort antall studier med mange gener blir gjennomført.

Et annet problem med assosiasjonsstudier er at utvalgsstratifisering kan forstyrre analysene. Det vil for eksempel si at det kan foreligge etnisk variasjon mellom pasient- og kontrollgruppen, slik at de forskjellene man eventuelt påviser, er knyttet til etniske forhold uten relasjon til sykdomsrisiko. På tross av disse forbehold regnes assosiasjonsstudier av mange som en potent metode for å avdekke den molekylære basis for schizofreni (6, 7).

Koblingsstudier tester i hvilken grad ett eller flere spesifikke områder av arvestoffet nedarves sammen (kosegreger) med sykdom i en familie. Til slike studier kreves ofte mange og store flergenerasjonsfamilier, men i visse tilfeller kan man nøye seg med et lavt antall små kjernefamilier hvor det er affiser-te søskenpar. For å identifisere sykdomsloci brukes genetiske markører, som er områder

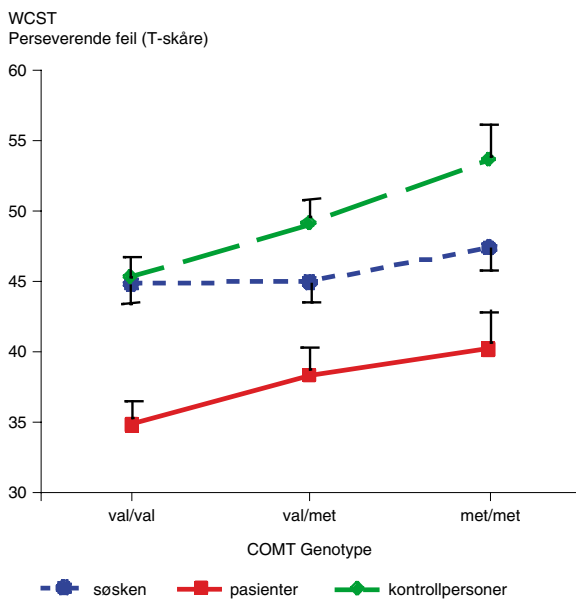
på kromosomene der det foreligger genetisk variasjon i befolkningen, slik at man kan få et såkalt genetiske fingeravtrykk for hver enkelt person. Målet er å påvise spesifikke kromosomområder der de syke har samme genetiske fingeravtrykk, ettersom man antar at ett eller flere sykdomsgener da må være lokalisert i fysisk nærhet av den/de aktuelle markør(e). Ofte undersøkes hele arvestoffet (fullgenomscreening) ved hjelp av et større antall markører som er spredt utover alle kromosomene. Genetisk kobling angis med LOD-skåre, som er et statistisk mål på sannsynligheten for at en bestemt markør er koblet med sykdomslocus. Når en positiv kobling er funnet (grensen settes vanligvis ved LOD-skåre over 3,0, som er et log-tall og betyr at sannsynligheten er 1000 : 1), starter en tidkrevende jakt på mulige sykdomsgener og tilhørende DNA-forandringer i det aktuelle kromosomlocus.

En forutsetning for koblingsstudier der man benytter flergenerasjonsfamilier med mange syke, er at man kjenner arvegangen til sykdommen, da dette utgjør et viktig grunnlag for de statistiske analysene. Ettersom arvegangen ikke er kjent for schizofreni, må man estimere nedarvingsformen, noe som gjør tolkingen av koblingsstudiene mer usikker. Det er derfor blitt utviklet arvegangsuavhengige varianter av koblingsstudier, slik som undersøkelser av affiserte søskenpar, der man ved hjelp av markørbasert fullgenomscreening påviser kromosomområder hvor et større antall av syke søskenpar har like genetiske fingeravtrykk. Koblingsstudier er lite sensitive for gener med liten effekt, dvs. sårbarhetsgener som gir en begrenset økt risiko for sykdom.

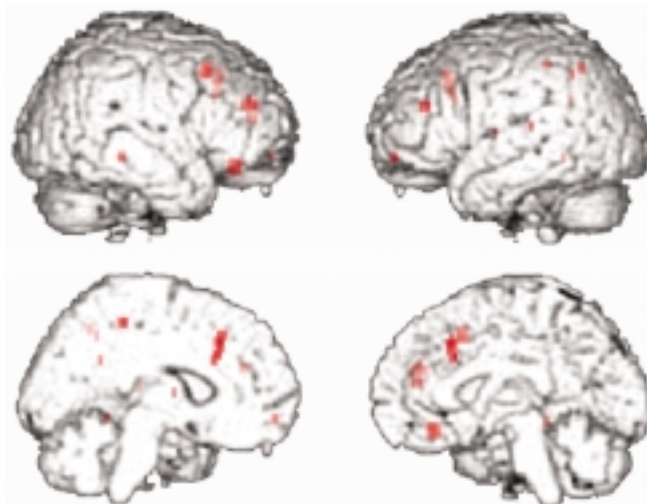
Kromosomanalyser kan benyttes for å lokalisere sårbarhetsgener for en sykdom ved å identifisere kromosomanomalier hos pasienter med den bestemte sykdommen. Slike anomalier kan for eksempel være mindre dellesjoner (deler av kromosomet er forsvunnet) eller balanserte translokasjoner (en kromosomdel er koblet på et annet kromosom). Kromosomforandringene kan oppheve eller endre funksjonen til gener i det aktuelle området. Ettersom både schizofreni og kromosomanomalier er relativt vanlig forekommende i befolkningen, er en enkelt kromosomfeil hos en pasient med schizofreni ikke nok til å vise kausalitet. Men brukt sammen med koblingsstudier kan kromosomfeilanalyser gi verdifull informasjon.

Sårbarhetsgener for schizofreni

I 1988 kom den første positive koblingsstudien ved schizofreni. Det ble rapportert om en sterk statistisk kobling til DNA-markører på kromosomområde 5q11-13 i britiske og islandske schizofrenifamilier (8). Dette skapte en stor optimisme i forskningsfeltet, men det viste seg snart at man ikke klarte å replikere funnet i uavhengige populasjoner. Det siste tiåret har det skjedd en kontinuerlig forbedring av metodene, særlig innenfor den



Figur 2 Distribusjon av persevererende feil (T-skåre) på Wisconsin Card Sorting Test (WCST), sortert etter varianter av katekol-o-metyl-transferase (COMT)-genet. DNA-sekvensen i COMT-genet finnes i to varianter som gir opphav til to forskjellige aminosyrer i en bestemt posisjon, enten valin (val) eller metionin (met). Dette medfører en stor forskjell i enzymaktiviteten, og kalles derfor en funksjonell polymorfisme. Lavere skåre indikerer dårligere kognitiv funksjon. Gjennomsnitt ± standardavvik er presentert. G. Figuren viser at pasienter med schizofreni har en redusert eksekutivfunksjon, og at det er en assosiasjon mellom resultatet fra en kognitiv test og val/met-polymorfismen i COMT-genet. En mulig mekanisme kan være nedsatt dopaminaktivitet i frontal cortex, hvor kognitive funksjoner er lokalisert, noe som bekreftes i figur 3.



Figur 3 Effekt av COMT-genotype på funksjonell magnetotomograf (fMR)-aktivering, under en hukommelsestest målt med BOLD EPI-teknikk. Regioner der det finnes en signifikant effekt av genotypen på fMR-aktivering er merket med rødt på et statistisk kart lagt på en tredimensjonal standardhjerne. Figuren viser fra øvre venstre retning hjernen fra høyre lateral-, venstre lateral-, høyre medial- og venstre medialside. Resultatene tyder på at det er en sammenheng mellom effektiviteten av fysiologisk respons i prefrontal cortex og COMT-genotypen under kognitiv aktivitet. Polymorfismen medfører også en liten, men signifikant økt risiko for utvikling av schizofreni. Gjengitt fra Egan og medarbeidere (30)

statistiske bearbeidingen av data, og koblingsstudier er fremdeles den vanligste strategien for å påvise schizofrenigener.

Ut fra sammenstilling av et stort antall koblingsstudier er det påvist flere kromosomregioner som kan inneholde sårbarhetsgener for schizofreni: 1q21-22, 1q32-41, 4q31, 5p13-14, 5q21-31, 6p22-24, 6q21-22, 8p21-22, 9q21-22, 10p11-15, 13q14.1-32, 15q15, 18p, 22q11-13 og Xp11 (7, 9-11). På kromosom 1q21-22 ble det funnet en LOD-skåre på 6,50 hos 22 kanadiske familier hvor et snevert schizofrenibegrep var brukt (12). I dette området finnes et kaliumkanalgen som tidligere er blitt assosiert med schizofreni (13). På kromosom 15q15 er det rapporterte om en LOD-skåre på 3,57 i en subgruppe av schizofrenipasienter med periodisk katatoni (14). Andre studier har vist kobling i samme område, og i samme region har man funnet assosiasjon til neurofysiologisk dysfunksjon (P50-bølgen etter lydsignaler) hos pasienter med schizofreni (15). I nærheten finnes også et mulig kandidatgen, nemlig genet for alfa-7-nikotin-acetylkolinreseptoren. På den korte armen av kromo-

som 18 har man funnet kobling til det perisentromeriske området både ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse (16).

I de fleste assosiasjonsstudier har man lagt hovedvekt på kandidatgener som er involvert i dopaminerg og serotonerg neurotransmisjon. I en rekke studier er det vist assosiasjon til et stort antall forskjellige alleler, men resultatene har ofte vært motstridende (7, 10, 11). To resultater ser imidlertid ut til å være mer robuste. I en stor europeisk multisenterstudie fant man en signifikant assosiasjon mellom schizofreni og ser9gly-polymorfisme i dopamin-D3-reseptorgenet (17), og i en metaanalyse er det påvist en klar assosiasjon mellom schizofreni og T102C-polymorfismen i serotonin-2a-reseptorgenet (18). Den påviste økningen i risiko er imidlertid liten, og man har mangelfull funksjonell forklaring på den observerte sammenhengen.

En rekke positive funn er også blitt rapportert ved kromosomanalyser av pasienter med schizofreni, men de fleste kromosomfeil er kun funnet i isolerte tilfeller, og de har usikker klinisk betydning (10). Andre resul-

tater tyder på en mulig sammenheng mellom mikrodelesjoner på den lange armen av kromosom 22 og forekomst av schizofreni (19). Mikrodelesjoner i 22q11-området er assosiert med de kliniske tilstandene DiGeorges syndrom og velokardiofacialt syndrom. Disse pasientene har ofte en høy forekomst av psykiatriske symptomer, hvorav mange tilfredsstiller de diagnostiske kravene for schizofreni eller schizoaffektiv sykdom.

Balansert translokasjon mellom de lange armene på kromosom 1 og kromosom 11 kosegreger med schizofreni i en stor skotsk slekt (20), og omkring bruddpunktet på kromosom 11 er det funnet to gener, DISC1 og DISC2, som begge er interessante kandidatgener for schizofreni. Undersøkelsene har imidlertid ennå ikke kunnet påvise at DISC1 og DISC2 har noen betydning ved schizofreni.

Psykofarmakogenetik

Psykofarmakogenetik er et forskningsområde der man forsøker å påvise genetiske faktorer med betydning for medikamentrespons eller risiko for utvikling av bivirkning-

ger. Slike studier omfatter vanligvis undersøkelse av ulike kandidatgener hos behandlede pasienter som er inndelt i grupper etter medikamenteffekt, og de kan således regnes som en spesialvariant av assosiasjonsstudier. Medikamentell behandling av schizofreni har i mange år vært dominert av de klassiske antipsykotika, som kjennetegnes av stor risiko for motoriske bivirkninger, bl.a. tardive dyskinesier. Risikoen for slike bivirkninger er sannsynligvis økt ved mutasjoner i CYP2D6-genet, som fører til langsom legemiddelomsetning (21). CYP2D6-gentesting utføres nå rutinemessig flere steder i landet. En bestemt genetisk variant i dopamin-D3-reseptorgenet synes også å medføre økt sårbarhet for tardive dyskinesier (22, 23). Man har videre forsøkt å påvise gener som kan påvirke responsen på klozapinbehandling hos pasienter med schizofreni (24). Betydningen av denne type studier er ikke klar. Selv om psykofarmakogenetikk er et felt med stort potensial, så gjenstår flere års intens forskning før kunnskapen får noen omfattende praktisk klinisk betydning.

Status og fremtidsmuligheter

Selv om det foreligger noen få kandidatgener og en del kromosomlokalisasjoner som man regner som interessante og relativt «sikre», har molekylærgenetikkens bidrag til schizofreniforskningen så langt vært skuffende. Det er frustrerende at man ikke er kommet særlig nærmere de genetiske årsaksforholdene for en sykdom med så klar og stor arvelig predisposisjon. Hva skyldes dette?

Schizofreni tilhører ikke de relativt sjeldne sykdommene med en klassisk mendelsk arvegang, hvor man leter etter ett enkelt sykdomsgen. Schizofreni inngår i gruppen multifaktorielle lidelser, som inkluderer en rekke av folkesykdommene med genetisk sårbarhet, f.eks. koronar hjertesykdom, diabetes, hypertensjon og leddgikt. Disse sykdommene kjennetegnes ved en kompleks arvegang, der bl.a. risikoen empirisk øker ut fra graden av nært slektskap med syk person og antall affiserte nære slektninger, uten at man kjenner antallet sårbarhetsgener eller arvegangen. Sannsynligvis er en rekke genvarianter involvert. Hver for seg har de liten eller ingen effekt, men sammen kan de disponere for sykdom. I tillegg kan genene ha varierende penetrans, og det er også stor mulighet for gen-gen- og gen-miljø-interaksjoner.

Denne kompleksiteten medfører at tradisjonelle molekylærgenetiske metoder kommer til kort. I tillegg kommer problemet med å definere fenotypen (11, 25). Det er lite sannsynlig at dagens diagnosesystemer for schizofreni har noe korrelat på genkartet. For selv om diagnosen schizofreni er reliabel, er den basert på deskriptive kriterier med begrenset mulighet for sikker validering. Det er dessuten stor variasjon i klinisk manifestering av sykdommen, og denne heterogeniteten medfører usikkerhet i analysene. Når det i en familie med mange syke fin-

nes personer med schizofreni, schizoaftektiv og bipolar sykdom, er dette da uttrykk for ulike fenotypiske manifestasjoner av samme sårbarhet eller representerer de separate sykdommer?

Erkjennelsen av problemene i psykiatrisk genetikk, sammen med utviklingen i molekylærmedisinsk kunnskap og teknologi de siste år, har medført en grunnleggende endring av forskningsstrategien (6, 10, 11, 25). Man må samle inn store og godt karakteriserte kliniske populasjoner og bruke assosiasjons- eller koblingsstudier på en ny måte (25, 26). Etter at det menneskelige genom nå er ferdig sekvensert, med omkring 35 000 gener, åpner det seg fascinerende muligheter innen molekylærmedisinsk analyse: Det kan la seg gjøre å undersøke «alle» menneskelige gener og proteiner og studere hvordan ulike varianter fungerer og samspiller. Viktige deler av denne høykapasitetsteknologien er allerede tatt i bruk, og utviklingen går meget raskt fremover.

Et sentralt eksempel er DNA-mikromatriseteknikk (DNA-chip), som kan brukes til å undersøke flere (ti) tusen gener samtidig, enten for å bestemme genaktiviteten (ekspressjonsnivå) eller forekomsten av genvarianter (polymorfismer) i forskjellige prøver. Man benytter da DNA-mikromatriser som inneholder tusenvis av ulike genfragmenter i et nøye anordnet rutemønster på et kvadratcentimeter stort område (fig 1). Mikromatriseteknikken er hittil særlig blitt tatt i bruk innen kreftforskning, hvor den brukes til å beskrive og karakterisere kreftrelaterte endringer i genaktiviteten. Innen schizofreniforskning er man avhengig av postmortemstudier eller relevante eksperimentelle modellsystemer. Nylig viste to studier at endringer i ekspressjonsnivået av gener som er relatert til myelinisering og synapsedanning i frontal cortex kan være assosiert med schizofreni (27, 28), noe som er forenlig med hypotesen om at patofysiologien ved schizofreni er relatert til kommunikasjoner mellom nerveceller. Liknende undersøkelser kan benyttes for å påvise hvilke gener som endrer aktivitet ved medikamentpåvirkning.

Mikromatriseteknikken vil også kunne brukes i jakten på sårbarhetsgener for schizofreni. Spredt rundt i hele det menneskelige genom finnes et stort antall enkle DNA-variasjoner (single nucleotide polymorphisms; SNP) som kan benyttes som markører for å fremskaffe individuelle genetiske fingeravtrykk. Ved å benytte mikromatriser med mange hundre tusen slike SNP-er får man en mulighet til å undersøke hele det menneskelige genom for genetisk variasjon assosiert med sykdom. Slik metodikk er i dag under utvikling. Man regner med at innen få år vil også kostnadene ved teknikken bli lave nok til at den blir praktisk tilgjengelig.

Til nå har man i de fleste studier undersøkt genetisk sårbarhet til diagnosen schizofreni, men mange oppfatter dette som en tilnærming med begrenset potensial (10, 11,

25). Det vil være mer fruktbart å forsøke å dele opp fenotypen i kliniske subtyper som opphopes i familier og kanskje har en underliggende genetisk sårbarhet. Et godt eksempel på en slik tilnærming er resultatene som viste kobling til kromosom 15q15 hos schizofrenipasienter med periodisk katatoni (14). Flere grupper har erstattet de kliniske diagnosene med kvantitative mål, slik som symptombaserte algoritmer og biologiske endofenotyper (dvs. kvantitative objektivt målbare egenskaper med en biologisk forklaring). Symptomrelaterte analyser basert på kvantitative kliniske trekk, slik som positive og negative symptomer, generell psykopatologi og resultatvariabler, har bidratt til å øke kraften i koblingsanalyser (10). Flere endofenotyper, slik som nevrofysiologiske funksjonsforstyrrelser (sakkadiske øyebevegelser og P50-bølgen etter lydsignal), har vist seg å være koblet til spesifikke kromosomloci hos pasienter med schizofreni (15, 29).

Et av de mest spennende resultatene oppnådd med endofenotypetilnærmingen er en fersk assosiasjonsstudie (30), som illustrerer hvordan fremtidens genjakt kan arte seg. Man karakteriserer endofenotyper og leter etter kandidatgener basert på biologisk kunnskap om hjernens funksjon, og funnene verifiseres ved funksjonelle bildeanalyser (fig 2, fig 3). For å finne gener med liten effekt er det nødvendig å ha et stort antall pasienter, helst mer enn 300, kanskje opptil flere tusen.

Kliniske implikasjoner

Den viktigste følgen av ny kunnskap om genetisk sårbarhet ved schizofreni vil være en mer målrettet forskning på nevrobiologiske sykdomsmekanismer, som på sikt vil kunne gi bedre biologiske behandlingsmetoder. Ny genetisk kunnskap vil også kunne få betydning for diagnostisering og klassifisering av schizofreni. Ved å korrelere genetiske risikofaktorer med symptomprofiler og syndromer kan heterogenitet og komorbiditet studeres. Dette kan bidra til å forbedre diagnosesystemet og heve validiteten av diagnosen hos den enkelte pasient. Man kan få muligheten til å individualisere medikamentell behandling ut fra genetiske karakteristika. Det kan også tenkes at man kan identifisere bestemte undergrupper av schizofrenipasienter med behov for spesifikk ikke-farmakologisk behandling. Genetisk kunnskap kan videre danne grunnlag for studier av hvordan gen og miljø samvirker.

De etiske sidene ved kunnskap om sårbarhetsgener må vurderes kontinuerlig (31). Kunnskapen som fremkommer innenfor psykiatrisk genetisk virksomhet må forvaltes på en forsvarlig måte, slik at hensynet til den enkelte pasient alltid ivaretas og de forventede forskningsgjennombruddene benyttes til beste for denne pasientgruppen.

Litteratur →

→

Litteratur

1. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to Star Wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97: 12–7.
2. Ingraham LJ, Kety SS. Adoption studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 18–22.
3. Kringlen E. Tvillingstudier i psykiatrien. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3322–8.
4. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origin of madness. New York: Freeman, 1991.
5. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 162–8.
6. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405: 847–56.
7. Bray NJ, Owen MJ. Searching for schizophrenia genes. *Trends Mol Med* 2001; 7: 169–74.
8. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B et al. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988; 336: 164–7.
9. Riley BP, McGuffin P. Linkage and associated studies of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 23–44.
10. Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 299–312.
11. Owen MJ, Cardno AG, O'Donovan MC. Psychiatric genetics: back to the future. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 22–31.
12. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288: 678–82.
13. Dror V, Shamir E, Ghanshani S, Kimhi R, Swartz M, Barak Y et al. hKCa3/KCNN3 potassium channel gene: association of longer CAG repeats with schizophrenia in Israeli Ashkenazi Jews, expression in human tissues and localization to chromosome 1q21. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 254–60.
14. Stober G, Saar K, Ruschendorf F, Meyer J, Numberg G, Jatzke S et al. Splitting schizophrenia: periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1201–7.
15. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 587–92.
16. Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Honig S et al. Support for a chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1139–52.
17. Spurlock G, Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K et al. European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms. *Am J Med Genet* 1998; 81: 24–8.
18. Williams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ and EMASS Collaborative Group. Meta-analysis of association between the 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1997; 349: 1221.
19. Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 45–51.
20. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1415–23.
21. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, McCreadie RG, Steen VM. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 1997; 131: 174–9.
22. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 139–45.
23. Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene ser9gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 105–19.
24. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615–6.
25. Hyman SE. The genetics of mental illness: implications for practice. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 455–63.
26. Baron M. The search for complex disease genes: fault by linkage or fault by association? *Mol Psychiatry* 2001; 6: 143–9.
27. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4746–51.
28. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000; 28: 53–67.
29. Myles-Worsley M, Coon H, McDowell J, Brenner C, Hoff M, Lind B et al. Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet* 1999; 88: 544–50.
30. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–22.
31. Nuffield Council on Bioethics. Mental disorders and genetics: the ethical conflict. London: Nuffield Council on Bioethics, 1998.

○