

Genes relacionados ao metabolismo dos fosfolípides como fatores de risco para o transtorno afetivo bipolar

Genes related to phospholipid metabolism as risk factors related to bipolar affective disorder

Ivanor V Meira-Lima^{a,b} e Homero Vallada^a

^aLaboratório de Neurociências. Instituto de Psiquiatria Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. ^bDepartamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

Resumo Os estudos de epidemiologia genética fornecem consistente evidência de que o componente genético tem um papel preponderante no risco para o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), embora genes de vulnerabilidade ainda não tenham sido identificados de forma inequívoca. Nesta atualização os autores apresentam dados demonstrando que os fosfolípides exercem um relevante papel nos processos de sinalização intracelular e que estudos da neuroquímica dos estabilizadores do humor convergem em apontar para uma ação destas drogas nas vias de transdução de sinais reguladas pelas fosfolipases. Concluem que investigações de variantes nos genes que codificam enzimas do metabolismo dos fosfolípides como potenciais genes de susceptibilidade podem ampliar o conhecimento acerca dos fatores de risco e dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no surgimento destes transtornos do humor.

Descritores Genética molecular. Transtornos afetivos. Fosfolipases. Transdução de sinal.

Abstract The studies of genetic epidemiology provides consistent evidence of genetic factors having a major role on the risk for the bipolar affective disorder, although, vulnerability genes have not yet been identified in unequivocal form. The authors show that phospholipids play an important role in the cellular signalling processes, besides this, some studies with mood-stabilisers neurochemistry suggest that these drugs act in the phospholipase regulated signalling views. They conclude that analysis of gene variants that code enzymes of the phospholipids metabolism as potential susceptibility genes can extend the knowledge concerning the risk factors and the physiopathological mechanisms underling this mood disturbance.

Keywords Molecular genetics. Affective disorders. Phospholipases. Signal transduction.

Introdução

O componente genético nos transtornos afetivos

Alienistas europeus do século XIX, como Morel, Griesinger, Maudsley e Kraepelin já observavam que os transtornos do humor pareciam concentrar-se mais em determinadas famílias.¹ Kraepelin chegou a apontar o papel central do componente genético quando delineou o conceito de Insanidade Maníaco-Depressiva: “A causa desta enfermidade nós devemos procurar, como parece, numa predisposição mórbida (...). Eu poderia demonstrar (hereditariedade) em cerca de 80 por cento dos casos observados em Heidelberg”.¹

Desde essas observações clínicas tem-se procurado demons-

trar a existência de um componente genético para os transtornos de humor. Contudo, apenas nos últimos trinta anos as pesquisas de genética em psiquiatria adotaram uma metodologia mais rigorosa e confiável para confirmar tais observações.

Os dados obtidos com a investigação em famílias de portadores do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) confirmam a agregação familiar dessa alteração do humor. Uma revisão realizada por McGuffin & Katz² de 12 estudos familiares encontrou um risco médio sete vezes maior para TAB entre os parentes de primeiro grau de probandos bipolares, comparado ao risco observado na população geral.

Estudos realizados com adotados portadores de TAB demonstram uma prevalência pelo menos duas vezes maior de TAB nos

pais biológicos se comparada a dos pais adotivos,³ indicando que a agregação familiar deve-se mais a presença de um componente genético comum do que a um ambiente compartilhado.

Por fim, estudos comparando a co-ocorrência do TAB entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ) evidenciam uma concordância, em média, três vezes maior entre os gêmeos geneticamente idênticos (MZ) do que entre os DZ, que compartilham apenas parte de sua herança genética.⁴ Os estudos com gêmeos permitem estimar um elevado coeficiente de herdabilidade (h^2) no TAB, ou seja, a magnitude do efeito genético na determinação do fenótipo bipolar estaria em torno de 75% a 86%.^{2,5}

Portanto, os dados oriundos de estudos com famílias, gêmeos e adotados fornecem consistente evidência de que o componente genético tem um papel preponderante no risco para o TAB e nos últimos anos abordagens de genética molecular vêm sendo utilizadas na tentativa de identificação dos genes de suscetibilidade para esta alteração do humor.

As estratégias moleculares disponíveis atualmente são basicamente: a abordagem posicional, em que se busca a presença de “ligação genética” do fenótipo bipolar com marcadores físicos nos cromossomos e a abordagem do gene candidato, na qual se verifica uma possível associação entre enfermidade e variações (polimorfismos) em determinados genes, escolhidos para estudo por estar relacionados a hipóteses sobre a fisiopatologia do transtorno.⁶

Estudos de ligação têm apresentado algumas regiões cromossômicas positivas. Entretanto, os achados têm sido inconsistentes.⁷ Uma das principais limitações dessa estratégia é o pressuposto de que a doença em estudo seja causada por um gene de efeito maior.

Nas doenças genéticas complexas como o TAB, os estudos de associação com genes candidatos oferecem uma alternativa mais atraente, sobretudo, pela possibilidade de detectar genes de pequenos ou moderados efeitos no aumento do risco para o surgimento da doença.⁸

Os genes candidatos

A maioria dos estudos de associação no TAB tem se concentrado em genes candidatos relacionados com a síntese, transporte, receptores e catabolização dos neurotransmissores catecolaminérgicos e serotoninérgicos.⁹ Esses genes são, indubitavelmente, importantes candidatos. Contudo, em decorrência da intensidade de pesquisas concentradas nesses neurotransmissores, outros genes relacionados com interessantes hipóteses fisiopatológicas permanecem não investigados ou pouco estudados.

Alguns desses potenciais candidatos relacionam-se certamente ao metabolismo dos fosfolípides. Isto porque os fosfolípides representam nada menos que 60% do peso seco do cérebro e constituem o principal componente das membranas neuronais, determinando suas propriedades físico-químicas, influenciando os receptores nela assentados e modulando os processos de transdução de sinais que, em última instância, fazem a ligação entre o receptor ocupado pelo neurotransmissor e a resposta neuronal.¹⁰

O papel do metabolismo dos fosfolípides na sinalização intracelular

O estudo do metabolismo dos fosfolípides tem se revelado, nos últimos anos, um promissor campo de investigação, sobretudo, com a constatação de que a dupla camada de fosfolípides da membrana celular não tem apenas um papel estrutural, mas o de importante reservatório de moléculas pré-formadas de mensageiros dos processos de sinalização intracelular.¹¹

O metabolismo dos lípides é controlado por um grupo de enzimas lipolíticas denominadas fosfolipases. Uma vez que o receptor na membrana seja ativado pelo seu agonista, a ação das fosfolipases é induzida. Estas irão hidrolisar fosfolípides da própria membrana, liberando ácidos graxos e lisofosfolípides que servirão como segundos mensageiros, ativando processos de respostas celulares.^{12,13}

As células dos mamíferos contêm diversas formas de fosfolipases envolvidas nos processos de *turnover* fosfolipídico e remodelação de membranas. Uma elevada atividade das fosfolipases pode ter implicações patológicas, como perda de fosfolípides da membrana, alteração de permeabilidade e incremento na liberação de ácidos graxos bioativos, que resultam em hiperatividade dos processos de transdução de sinais pós-receptor. Tais processos podem ser relevantes para o surgimento de manifestações neuropsiquiátricas.^{14,15}

É importante ressaltar que evidências atuais acerca do mecanismo bioquímico dos principais compostos estabilizadores do humor, utilizados no tratamento do TAB (lítio, valproato e carbamazepina), indicam que essas drogas não possuem sua ação principal nos neurotransmissores ou receptores, mas apresentam efeitos inibitórios nos processos pós-sinápticos de transdução de sinais modulados pelas fosfolipases.¹⁶

De um modo simplificado, a ocupação do receptor na superfície neuronal resultaria na mudança da configuração de uma proteína G associada ao lado interno da membrana de fosfolípides. Entre as ações da Proteína G está a ativação das fosfolipases, incluindo fosfolipase A2 (PLA2), fosfolipase C (PLC), fosfolipase D (PLD), que são subtipos da enzima classificados pela especificidade de sua ação em posições diferentes dos fosfolípides.

As fosfolipases A2, por sua vez, podem ser subclassificadas segundo suas características biológicas em: fosfolipase A2 secretória (sPLA2) e fosfolipase A2 citosólica (cPLA2). Essas formas também podem se subdividir em forma dependente ou independente do cálcio. Basicamente, elas hidrolizam glicerofosfolípides da membrana originando lisofosfolípides e ácidos graxos como o ácido aracdônico (AA) e outros precursores das prostaglandinas e leucotrienos, todos mediadores importantes das vias intracelulares de sinalização.¹⁷

A fosfolipase C, principalmente o subtipo gama (PLC- γ), quando ativada, hidrolisa o fosfatidilinositol em moléculas de segundo mensageiros como o diacilglicerol (DAG) e o inositoltrifosfato (IP3). O diacilglicerol, devido à sua estrutura lipofílica, permanece ligado à membrana onde irá ativar a proteína kinase C (PKC) que fosforila uma série de proteínas (mudando sua estrutura e função), promovendo assim ativação de vários processos intracelulares, inclusive a transcrição do DNA.

O inositol trifosfato, que é hidrófilo, difunde-se no citoplasma e, ligando-se ao retículo endoplasmático, libera cálcio, um importante mensageiro de processos intraneuronais. O inositol trifosfato pode ainda ser reciclado por defosforilação, catalisada por inositol fosfatases, para inositol livre, que será reincorporado à membrana.¹⁸

A fosfolipase D age sobre a fosfatidilcolina, liberando ácido fosfatídico que pode ser convertido para diacilglicerol por ação de fosfoesterases.

Metabolismo dos fosfolípidos e TAB

Neste tópico foram levantados dados da literatura científica que relacionam o metabolismo dos fosfolípidos com o TAB. Para tanto, foram realizadas buscas no banco de dados eletrônico Medline, utilizando-se os termos “Bipolar Disorder”, “Affective Disorders”, “Manic-Depressive Illness”, mais os termos “phospholipids” e “phospholipases”.

Diversos estudos têm convergido em relatar que uma das principais ações do lítio seria a inibição das enzimas inositol-fosfatase. Assim, os níveis de inositol livre no Sistema Nervoso Central cairiam marcadamente com a terapia crônica do lítio em concentrações relevantes. Como há uma limitada penetração do inositol livre através da barreira hemato-encefálica, essa depleção do inositol reduziria uma possível superatividade na via de sinalização do inositol trifosfato.¹⁹

Outros estudos demonstram ainda uma ação do lítio na redução da atividade da fosfolipase A2 inibindo a liberação de ácido aracônico a partir dos fosfolípidos da membrana. Estes dados foram obtidos por dosagens de RNA mensageiro ou através de medições da atividade das fosfolipases por métodos rádio-enzimáticos ou fluorimétricos em cérebros de ratos cronicamente tratados com lítio.²⁰⁻²²

Os estudos com valproato sugerem uma ação anticonvulsivante relacionada à estimulação da neurotransmissão gabaérgica. Entretanto dados mais recentes apontam que o mecanismo para os efeitos antimaniacos do valproato se dariam também no nível intracelular nos processos de transdução de sinais. Chen et al²³ demonstraram, experimentalmente, uma inibição direta da proteína kinase C (PKC) e estudos posteriores também indicaram que a utilização do valproato em doses clinicamente relevantes compromete o *turnover* do inositol trifosfato. Esta ação seria um denominador comum entre lítio e valproato - drogas estruturalmente diferentes com efeitos clínicos similares de estabilização do humor.^{24,25}

Embora os mecanismos de ação das drogas estabilizadoras do humor não estejam definitivamente estabelecidos, um conjunto de evidências aponta claramente para uma atividade de inibição das vias intracelulares de transdução de sinais, sugerindo que uma hiperatividade das vias moduladas pelas fosfolipases estaria envolvida no mecanismo fisiopatológico que levaria ao TAB.

Estes dados estão em consonância com outros relatos da literatura que demonstram uma maior atividade das fosfolipases A2 em quadros psiquiátricos como Transtornos Afetivos²⁶ e Esquizofrenia.²⁷

O modelo teórico de uma hiperatividade das fosfolipases no

transtorno do humor fornece explicações plausíveis para a questão da bipolaridade, haja visto que uma maior ativação dessas enzimas conduziria ao incremento da liberação de ácidos graxos precursores das prostaglandinas, superativando os processos de transdução de sinais num estado que, posteriormente, poderia resultar numa importante perda das reservas destes ácidos graxos bioativos. Neste ponto, o mecanismo de transdução de sinais seria prejudicado pela impossibilidade de liberação de níveis adequados destes mediadores intracelulares.²⁸

O lítio, por inibir uma superatividade da PLA2 como demonstrado in vivo,²⁰ preveniria assim a excessiva liberação de segundo mensageiro e suas conseqüências bem como sua eventual depleção.

Estudos de Genética Molecular

Poucos estudos investigando genes relacionados ao metabolismo dos fosfolípidos em portadores do TAB são encontrados na literatura. Quase todos analisam enzimas da via de sinalização fosfolipase C – inositol.

Turecki et al²⁹ relataram associação entre alelos de uma repetição dinucleotídica polimórfica, localizada no 1º intron do gene da fosfolipase C subtipo gama 1 (PLC- γ 1) e TAB (OR=1,88) examinando uma amostra de 136 portadores de TAB com excelente resposta ao lítio e 163 controles saudáveis, além de 32 famílias de pacientes com TAB. Lovlie et al³⁰ investigaram o mesmo polimorfismo numa amostra de 61 portadores de TAB e 50 controles. Observaram uma tendência de maior concentração do alelo 5 nos pacientes bipolares (similar ao observado por Turecki et al). Contudo, com uma amostra bem menor, não alcançou significância estatística.

A principal limitação dos achados obtidos com a PLC- γ 1 decorre da variante investigada ser intrônica e provavelmente não-funcional. Além disso, esses achados não foram replicados quando Ftouhin-Paquin et al³¹ investigaram três novas variantes desta feita em regiões codificantes do gene PLC- γ 1.

As estruturas dos genes, codificando as enzimas inositol monofosfatase (IMPA1 e IMPA2) e inositol polifosfatase (INPP1), vêm sendo analisadas intensamente na busca de variantes que permitam estudos de associações com os genes candidatos, sobretudo em pacientes bipolares que respondem ao lítio.³²⁻³⁵ Yoshikawa et al³⁶ recentemente identificaram três polimorfismos no gene IMPA2 e encontraram uma associação de pequena magnitude ($p=0,05$) de uma mutação silenciosa no 2º exon deste gene com o TAB. Neste caso, foi utilizada uma amostra pequena de 96 indivíduos com TAB, e o achado indica que estudos mais aprofundados precisam ser realizados com o gene IMPA2. Este gene, coincidentemente, situa-se numa região relacionada com o TAB (18p11.2) em estudos de ligação.³⁷

Com respeito ao sistema fosfolipase A2, o único gene investigado em portadores de TAB foi o que codifica a fosfolipase A2 secretória (sPLA2). Há um relato de associação positiva entre alelos de uma repetição AAT no 1º intron do gene sPLA2 e o TAB numa amostra de 54 pacientes e 56 controles.³⁸ Este achado não foi reproduzido quando o mesmo polimorfismo foi averiguado numa amostra maior, com 127 pacientes bipolares e 223 controles.³⁹ As investigações foram justificadas, na oca-

ção, pela localização do gene na região cromossômica 12q23-24.1, cuja posição foi relacionada por análises de ligação com TAB.⁴⁰ Contudo, os principais candidatos funcionais deste sistema, as enzimas fosfolipase A2 citosólicas, permanecem sem ter sido investigadas até o momento em portadores do TAB.

Conclusão

Em conclusão, considerando que os fosfolípidos são substâncias fundamentais na composição química do cérebro e requeridos para a estrutura de todas as membranas neuronais. Visto que exercem importante papel nos processos de sinalização intracelular, seu metabolismo surge como um impor-

tante foco para a investigação de uma base bioquímica dos transtornos mentais.

Além disso, se considerarmos que há hoje uma convergência entre os estudos neuroquímicos de que o mecanismo de ação das drogas estabilizadoras do humor ocorre nos processos de transdução de sinais regulados pelas fosfolipases e que estas enzimas tem sua atividade geneticamente determinada,¹⁰ o estudo de polimorfismos genéticos das principais enzimas reguladoras do metabolismo dos fosfolípidos em pacientes portadores de TAB apresenta-se como um promissor campo de pesquisa na busca dos genes de susceptibilidade para este quadro afetivo.

Referências

1. Mitchell P, MacKinnon A, Waters B. The genetics of bipolar disorder. *Austral N Zealand J Psychiat* 1993;27:560-80.
2. McGuffin P, Katz R. The genetics of depression and manic-depressive disorder. *Br J Psychiat* 1989;155:294-304.
3. Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977;268:327-9.
4. Bertelsen A, Harvald B, Hauge MA. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiat* 1977;130:330-51.
5. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999;36:585-94.
6. Craddock N, Owen MJ. Modern molecular genetic approaches to psychiatric disease. *Br Med Bull* 1996;52(2):434-52.
7. Risch N, Botstein D. A manic-depressive history. *Nat Genet* 1996;12:351-3.
8. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996;273:1516-7.
9. Collier DA, Sham PC. The usual suspects: tyrosine hydroxylase and the serotonin transporter in affective disorders. *Mol Psychiatry* 1998;3(2):103-5.
10. Bennet CN, Horrobin DF. Gene targets related to phospholipid and fatty acid metabolism in schizophrenia and other psychiatric disorders: an update. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids* 2000;63(1-2):47-59.
11. Balsinde J, Balboa MA, Insel PA, Dennis EA. Regulation and inhibition of phospholipase A2. *Ann Rev Pharmacol Toxic* 1999;39:175-89.
12. Glantz JF, Van Der Vusse GJ. Fatty acids and cell signalling. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids* 1997;51:1-110.
13. Faraouqi AA, Yang HC, Rosenberger TA, Horrocks LA. Phospholipase A2 and its role in brain tissue. *J Neurochem* 1997;69(3):889-901.
14. Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(5):487-94.
15. Soares J. Importância de alterações do ciclo intracelular do fosfoinositol na fisiopatologia do distúrbio bipolar: estudos preliminares em modelos plaquetários. *Rev Psiq Clin* 1998;25(4):176-84.
16. Faraouqi AA, Litsky ML, Faraouqi T, Harrocks LA. Inhibitors of intracellular phospholipase A2 activity: their neurochemical effects and therapeutical importance for neurological disorders. *Brain Res Bull* 1999;49(3):139-53.
17. Stool AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(5):407-12.
18. Stool AL, Locke CA, Marangell LB, Seerus WE. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids* 1999;60(5-6):329-37.
19. Jope RS, Song L, Li PP, Young LT, Kish SJ, Pacheco MA, Warsh JJ. The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain. *J Neurochem* 1996;66(6):2402-9.
20. Chang MC, Jones CR. Chronic lithium treatment decreases brain phospholipase A2 activity. *Neurochem Res* 1998;23(6):887-92.
21. Rintala J, Seemann R, Chandrasekaran K, Rosenberger TA, Chang L, Contreras MA et al. 85 kDa cytosolic phospholipase A2 is a target for chronic lithium in rat brain. *Neuroreport* 1999;10(18):3887-90.
22. Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:592-6.
23. Chen G, Manji HK, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ. Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C, A and E In Vitro. *J Neurochem* 1994;63:2361-4.
24. Dixon JF, Hokin LE. The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and biphosphates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4757-60.
25. O'Donnell TI, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res* 2000;880:84-91.
26. Hibbeln JR, Palmer JW, Davis JM. Are disturbances in lipid-protein interactions by phospholipase-A2 a predisposing factor in affective illness? *Biol Psychiatry* 1989;25:945-61.
27. Gattaz WF, Hubner CK, Nevalainen TJ, Thuren T, Kinnunen PK. increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. *Biol Psychiatry* 1990;28:495-501.
28. Horrobin DF, Bennett CN. Depression and bipolar disorder: relationships to impaired fatty acid and phospholipid metabolism and to diabetes, cardiovascular disease, immunological abnormalities, cancer, ageing and osteoporosis. *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acids* 1999;60(4):217-34.
29. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B et al. Evidence for a role of phospholipase C- γ 1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3(6):534-8.
30. Lovlie R, Berle JO, Stordal E, Steen VM. The phospholipase C γ 1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatric Genet* 2001;11(1):41-3.
31. Ftouhi-Paquin N, Alda M, Grof P, Chretien N, Rouleau G, Turecki G. Identification of three polymorphisms in the translated region of PLC- γ 1 and their investigation in lithium responsive bipolar disorder. *Am J Med Genet* 2001;105(3):301-5.
32. Lovlie R, Gulbrandsen AK, Molven A, Steen VM. Genomic structure and sequence analysis of a human inositol polyphosphate 1-phosphatase gene (INPP1). *Pharmacogenetics* 1999;9(4):517-28.
33. Sjholt G, Molven A, Lovlie R, Wilcox A, Sikela JM, Steen VM. Genomic structure and chromosomal localization of a human myo-inositol monophosphatase gene (IMPA). *Genomics* 1997;45(1):113-22.

34. Sjøholt G, Gulbrandsen AK, Lovlie R, Berle JO, Molven A, Steen VM. A human myo-inositol monophosphatase gene (IMPA2) localized in a putative susceptibility region for bipolar disorder on chromosome 18p11.2: genomic structure and polymorphism screening in manic depressive patients. *Mol Psychiatry* 2000;5(2):172-80.
35. Lovlie R, Gulbrandsen AK, Steen VM. DNA Sequence diversity in the inositol polyphosphate 1-phosphatase gene (INPP1) in lithium-treated bipolar patients. (in press)
36. Yoshikawa T, Padigar M, Karkera JD, Sharma M, Berretine WH, Esterling LE, Detera-Wadleigh SD. Genomic structure and variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol Psychiatry* 2000;5(2):165-71.
37. Berretine WH, Ferraro TN, Goldin LR, Weeks DE, Detera-Wadleigh S, Nurnberger JI, Gershon ES. Chromosome 18 DNA markers and manic-depressive illness: evidence for a susceptibility gene. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:5918-21.
38. Dawson E, Gill M, Curtis D, Castle D, Hunt N, Murray R, Powell J. Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder. *Psychiatric Genet* 1995;5:177-80.
39. Jacobsen NJ, Daniels J, Moohead S, Harrison D, Feldman E, McGuffin P et al. Association study of bipolar disorder at the phospholipase A2 gene (PLA2A) in the Darier's disease (DAR) region of chromosome 12q23-q24.1. *Psychiatric Genet* 1996;6:195-99.
40. Dawson E, Parfitt E, Roberts Q, Daniels J, Lim L, Sham P et al. Linkage studies of bipolar disorder in the region of the Darier's disease gene on chromosome 12q23-24.1. *Am J Med Genet* 1995;60:94-102.

Correspondência

Homero Pinto Vallada Filho
Departamento de Psiquiatria da FMUSP
Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n
05403-010 São Paulo, SP, Brasil
E-mail:hvallada@usp.br
