

Genética do transtorno bipolar

Genetics of bipolar disorder

Leandro Michelon^a e Homero Vallada^a

^aDepartamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Resumo

O Transtorno bipolar (TB) possui alta prevalência na população mundial e causa perdas significativas na vida dos portadores. É uma doença cuja herança genética se caracteriza por mecanismos complexos de transmissão envolvendo múltiplos genes. Na tentativa de identificar genes de vulnerabilidade para o TB, várias estratégias de investigação genética têm sido utilizadas. Estudos de ligação apontam diversas regiões cromossômicas potencialmente associadas ao TB, cujos marcadores ou genes podem ser candidatos para os estudos de associação. Genes associados aos sistemas monoaminérgicos e vias de sinalização intracelulares são candidatos para investigação da etiologia genética do TB. Novas técnicas de mapeamento de expressão gênica em tecidos especializados apontam para novos genes cujas mutações possam ser responsáveis pelo aparecimento da doença. Em virtude da complexidade do modo de transmissão do TB e de sua heterogeneidade fenotípica, muitas dificuldades são encontradas na determinação desses genes de vulnerabilidade. Até o momento, há apenas resultados preliminares identificando alguns genes associados à vulnerabilidade para desenvolver o TB. Entretanto, a compreensão crescente dos mecanismos epigenéticos de controle da expressão gênica e a abordagem dimensional dos transtornos mentais podem colaborar nas investigações futuras em genética psiquiátrica.

Descritores: Transtorno bipolar/genética; Marcadores genéticos; Expressão gênica

Abstract

Bipolar disorder (BD) is a worldwide highly prevalent mental disease. This disorder has a genetic inheritance characterized by complex transmission mechanisms involving multiple genes. Many investigation strategies have been put forward in order to identify BD susceptibility genes. Linkage studies reveal markers and candidate genes for the association studies. Monoaminergic system genes and intracellular signaling pathway genes are also important candidates to be investigated in the etiology of this disorder. Recent techniques of gene expression mapping suggest novel genes whose mutations may be responsible for BD. Due to the complexity of the transmission pattern for BD and its phenotypic heterogeneity many difficulties have emerged to exactly define bipolar susceptibility genes. There is currently only preliminary results of genes associated with BD. However, the increasing understanding of gene expression regulation by epigenetic mechanisms and the dimensional approach to mental disorders can give directions for further research in psychiatric genetics.

Keywords: Bipolar disorder/genetics; Genetic makers; Gene expression

Introdução

O transtorno bipolar (TB) se caracteriza por alterações do humor, com recorrência de episódios depressivos e maníacos ao longo da vida. As estimativas acerca de sua prevalência na população são, em geral, conservativas, tendo em vista a utilização de estreitos critérios diagnósticos propostos nas classificações categoriais em uso atualmente. Assim, a prevalência ao longo da vida encontrada nos EUA para o transtorno bipolar do tipo I alcança 1,6%.¹ Na cidade de São Paulo essa prevalência é de 1%.² Estudos recentes considerando critérios mais abrangentes, o que permite incluir alterações do humor menos intensas, mas não menos graves, apresentam prevalência de 4 a 8% durante a vida para o *continuum bipolar*.³

Compreender a etiologia e fisiopatologia desse transtorno, em toda sua heterogeneidade, torna-se extremamente importante para definir estratégias de tratamento e prevenção. Os estudos com gêmeos, estudos de adoção e de famílias com múltiplos afetados demonstram a influência de múltiplos fatores ambientais e genéticos na sua etiologia. A concordância entre gêmeos idênticos (monozigóticos) varia de 61 a 75% e o risco em parentes de primeiro grau situa-se entre 1,5 e 15,5%.⁴ Esses dados sugerem que o TB apresenta alta herdabilidade, mas com um modo de herança não-Mendeliana. Deste modo, o TB é uma doença com-

plexa, cujo aparecimento depende da presença de genes de vulnerabilidade e da interação destes com a influência ambiental.

Estudos farmacológicos e moleculares permitem selecionar genes e regiões genômicas potencialmente implicados com a susceptibilidade ao TB. Genes codificantes de receptores e enzimas pertencentes ao sistema monoaminérgico são candidatos naturais para os estudos de associação, uma vez que correspondem a sítios de ligação de psicofármacos utilizados no tratamento das alterações do humor. Estudos de *linkage* permitem localizar regiões cromossômicas potencialmente associadas à ocorrência do TB e identificar genes presentes nessas regiões. Estudos post-mortem, avaliando perfil de expressão gênica em cérebros de portadores de TB, levantam novas possibilidades de genes de susceptibilidade. Estudos de farmacogenética podem estabelecer conjunto de variantes ou perfil de expressão gênica característicos de subtipos etiológicos em função da resposta farmacológica.

Diferentes mecanismos genéticos podem estar envolvidos na etiopatogenia do TB, tais como a heterogeneidade de alelos, a heterogeneidade de genes (*loci*), epistasia, mutação dinâmica levando ao fenômeno de antecipação, "*imprinting*" e mutação de genes mitocondriais. Todos esses mecanismos têm sido avaliados como potencialmente envolvidos na vulnerabilidade ao TB. A seguir descreveremos alguns desses estudos.

Estudos citogenéticos

Algumas regiões genômicas potencialmente associadas ao TB foram identificadas a partir de observações de co-segregação de alterações cromossômicas e esse transtorno em famílias com múltiplos afetados. A translocação balanceada representa a principal alteração encontrada nestes casos.

Várias regiões foram identificadas como locus candidatos na susceptibilidade genética do TB. Craddock e Owen,⁵ avaliando relatos prévios de anormalidades cromossômicas associadas ao TB, identificaram quatro regiões de interesse: 11q21-25, 15q11-13, cromossomo 21 e Xq28. Outros relatos de anormalidades cromossômicas presentes em famílias de afetados sugerem outros sítios potencialmente associados ao TB: 8p21 e 15q22-24,⁶ 18q23,⁷ 18p11.3 e 18q21.1,⁸ 9p24 e 11q23.1,⁹ 1q42.1 e 11q14.3.¹⁰

As anormalidades cromossômicas encontradas em portadores de doenças mentais de modo geral podem ser consideradas significativas caso essa alteração seja rara, com relatos independentes de sua segregação com alterações comportamentais ou quando a alteração ocorre em região também apontada por estudos de linkage como associadas à doença estudada. Deste modo, sugere-se que os indivíduos com forte história familiar, com alterações cognitivas e/ou anormalidades congênitas devam ser submetidos à investigação de seus cariótipos.¹¹

A repercussão das alterações genômicas estruturais no aparecimento de doenças depende do local em que ocorrem. Quando a quebra ocorre em uma seqüência gênica, o produto da transcrição dos genes envolvidos está comprometido, bem como todos os processos celulares dependentes desse produto. Todavia, a repercussão fisiológica depende da importância ou exclusividade do produto gênico no metabolismo e vias de sinalização celular. Se a região envolvida não possui seqüência gênica, a repercussão esperada é menos intensa, embora os segmentos livres de seqüências codificantes podem influenciar os processos de expressão e transcrição nos segmentos vizinhos.

Estudos de ligação ("Linkage")

Uma das estratégias para localizar um gene de grande efeito na susceptibilidade a um distúrbio baseia-se no conceito de ligação genética. Esse conceito refere-se ao fato de que dois loci gênicos situados muito próximos num mesmo cromossomo tendem a ser herdados juntos (ligados). Desse modo, se um determinado marcador genético, cuja localização já é conhecida, for sempre herdado junto com a doença pelos membros afetados de uma mesma família, muito provavelmente o gene da doença terá sua localização nas vizinhanças desse marcador. Esse tipo de investigação, em geral, necessita de famílias grandes e com múltiplos afetados e foi originalmente desenhado para avaliar uma transmissão de um único gene com efeito de grande magnitude. Nisto está a principal limitação dessa estratégia.

Os estudos de linkage utilizam-se da análise de *LOD score*, a qual requer a especificação das frequências gênicas, modo de transmissão e penetrância. Como as doenças mentais não possuem um modo de transmissão conhecido, uma variedade de modelos precisa ser testada, incorrendo em risco de erro tipo I e II. Além disso, o fenótipo considerado é amplo, e a heterogeneidade genética presente entre os indivíduos afetados em uma família compromete a especificidade dos achados e reduz a chance de replicação dos dados. Ainda assim, os estudos de linkage permitem focalizar a investigação em regiões mais limitadas do genoma, cujos marcadores ou genes nelas contidos podem ser avaliados em estudos de associação em grandes amostras de pacientes.

Os estudos iniciais mostraram resultados promissores, mas que não se confirmaram posteriormente. De modo seme-

lhante, vários estudos que se seguiram encontraram um grande número de regiões cromossômicas com associação significativa com TB. A variedade de *loci* potencialmente relacionados ao TB reflete em parte a heterogeneidade fenotípica e complexidade da interação gênica na determinação da susceptibilidade às doenças mentais. Dentre as regiões até o momento identificadas, mostram-se promissoras as dos cromossomos 4, 12, 13, 18, 20 21 e 22,¹²⁻¹⁵ os quais apresentam os maiores *LOD scores* (Tabela 1).

Tabela 1 - Localizações cromossômicas relatadas pelos estudos de ligação para o transtorno bipolar

| Localização | LOD score | Referência |
|---------------|-----------|---|
| 1q31-q32 | 2,6 | Detera-Wadleigh et al, 1999 ¹⁶ |
| 4p16 | 4,8 | Blackwood et al, 1996 ¹⁷ |
| 12q23-24 | 3,4 | Ewald et al, 1998 ¹⁸ |
| 13q32 | 3,5 | Detera-Wadleigh et al, 1999 ¹⁶ |
| 18q22 | 4,0 | McInnes et al, 1996 ¹⁹ |
| 20p11.2-q11.2 | 4,3 | Radhakrishna et al, 2001 ²⁰ |
| 21q22 | 3,4 | Vallada et al, 1996 ²¹ |
| 22q11-q13 | 3,8 | Kelsoe et al, 2001 ²² |

Modificado de Tsuang et al¹⁵

Estudos de associação com genes candidatos

Uma alternativa para o estudo de genes envolvidos em doenças complexas, cujo modo de transmissão não é conhecido, são os estudos de associação. A associação com o marcador investigado ocorre quando o gene ou o *locus* em desequilíbrio de ligação com o marcador estão envolvidos na patofisiologia da doença. A maior vantagem dos estudos de associação é que eles podem detectar genes com efeitos modestos. Além disso, é necessário amostra de grande tamanho para se obter significância estatística. Associações espúrias podem ocorrer em caso de estratificação populacional. Esse tipo de viés pode ser reduzido ao se usar os progenitores como controles. Em caso de associações positivas, deve-se estabelecer se o alelo associado à doença causa alterações funcionais responsáveis pela sua fisiopatologia.

Os genes candidatos naturais inicialmente utilizados nos estudos de associação foram os relacionados ao sistema monoaminérgico, em virtude das teorias envolvendo essas vias na fisiopatologia dos transtornos afetivos. Os estudos, entretanto, não foram conclusivos até o momento, com inúmeros resultados conflitantes para os diversos genes investigados.²³⁻²⁴

Mais recentemente, os estudos de associação têm se concentrado na investigação de genes codificantes de proteínas envolvidas com sistemas intracelulares de transdução de sinais. A descoberta dessas vias deve-se à crescente compreensão dos mecanismos de ação das drogas utilizadas no tratamento do TB e de sua repercussão na atividade metabólica e na regulação da expressão gênica.²⁵ A identificação de genes associados às vias de sinalização em regiões cromossômicas em linkage com TB fornece interessantes candidatos para os estudos de associação. Exemplo disso é o GRK3 (receptor quinase 3 ligado à proteína G), localizado no cromossomo 22q12.²⁶

Glicogênio sintase 3 beta (GSK3 β) é uma enzima que desempenha importante papel no controle do desenvolvimento tecidual e vida celular. O lítio liga-se diretamente a ela e a inibe, bloqueando processos apoptóticos.²⁷ Recente estudo encontrou associação positiva entre o alelo T do polimorfismo -50T/C do gene do GSK3 β e início precoce de TB.²⁸

Alelo G do polimorfismo A196G do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) apresentou transmissão preferencial em pacientes bipolares, representando importante *locus* de risco para TB.²⁹

Estudos de associação com genes de doenças que representam fator de risco para TB

Algumas doenças hereditárias são, geralmente, acompanhadas por transtornos mentais. Portadores da Síndrome de Wolfram e da Doença de Darier apresentam comumente doenças afetivas.

A Síndrome de Wolfram apresenta uma herança autossômica recessiva e se caracteriza pela presença de Diabetes Mellitus e Atrofia Óptica. O gene WFS1, cujas mutações são responsáveis pela síndrome, localiza-se no cromossomo 4p16.³⁰ Estudos de linkage em TB também apontam para esta região.¹⁷ Em vista disso, mutações no gene WFS1 foram examinadas para portadores de TB. Furlong et al³¹ observaram uma maior frequência da mutação Ala559Thr em doenças afetivas. Outros grupos não conseguiram identificar nenhuma associação com as mutações estudadas.³²⁻³³ Como as possíveis mutações identificadas são múltiplas, e um probando pode apresentar inúmeras delas, há uma dificuldade em avaliar associações com TB. Além disso, a proteína codificada por este gene parece interagir com o DNA mitocondrial, outra região genômica potencialmente associada com TB.

A Doença de Darier possui uma herança autossômica dominante e se caracteriza por alterações dermatológicas (acantólise e queratinização anormal) e comumente se associam a ela distúrbios mentais. O gene cujas mutações levam ao aparecimento dessa doença está localizado no cromossomo 12q23-24.1 e codifica a enzima Ca-ATPase do retículo endoplasmático. Tendo em vista o relato de ocorrência de co-segregação com TB em família e as alterações cálcio-dependentes encontradas no TB, sugere-se que as mutações nesse gene podem ter efeitos pleiotrópicos na pele e cérebro. Jacobsen et al³⁴ estudaram a associação de mutações observadas nesse gene em portadores de TB pertencentes a múltiplos pedigrees que mostravam linkage com marcadores na mesma região cromossômica e não obtiveram nenhum resultado positivo.

A presença de TB em frequência significativamente maior que na população geral ocorre também na Síndrome Velo-Cardio-Facial, causada por uma microdeleção no cromossomo 22q11 resultando em diversas alterações somáticas, distúrbios de aprendizagem e comportamentais. O achado de que 64% desses pacientes preenchem critérios para o espectro bipolar³⁵ leva a considerar esse locus como possivelmente envolvido com susceptibilidade ao TB.

De qualquer modo, doenças com heranças mendelianas que apresentam altos índices de associação com transtornos mentais podem servir de paradigmas para a busca de regiões ligadas a susceptibilidade genética para o desenvolvimento de TB.

Repetições de trinucleotídeos

O fenômeno de antecipação, em que uma doença surge em idade progressivamente mais jovem em gerações sucessivas, pode explicar desvios dos modelos de herança Mendelianos observados em algumas doenças hereditárias. Repetições em sequência de trinucleotídeos se correlacionam com a antecipação. Essas sequências são instáveis, podendo expandir em tamanho entre as gerações e assim levar a um agravamento dos sintomas da doença. Essas mutações podem ajudar a explicar a discordância para transtornos afetivos entre gêmeos monozigóticos. Embora o fenômeno de antecipação possa ser devido a fatores ambientais, a observação de sua ocorrência em portadores de TB levou a investigação de expansão de repetições CAG/CTG em transtornos afetivos. Dentre as expansões investigadas, alelos com um número maior de repetições CTG, localizadas no cromossomo 18q21.1, e de ERDA1, no cromossomo 17q21.3, mostraram-se mais frequentes em pacientes bipolares nos estudos de Lindblad et al³⁶ e Verheyen et al,³⁷ respectivamente. Contudo, outros estudos não observaram tal associação, inclusive para amostras de pacientes brasileiros.³⁸

Imprinting

Os fatores epigenéticos referem-se a modificações do DNA que regulam a atividade do genoma. Através da compreensão desses mecanismos, os padrões de herança que ocorrem no TB podem ser melhor avaliados, como por exemplo, a discordância de fenótipo entre gêmeos monozigóticos, idade de risco para o surgimento da doença, diferenças clínicas entre homens e mulheres e curso flutuante da doença. Um dos mecanismos usados nesse controle é o *imprinting*.

Imprinting refere-se a um padrão de herança não-Mendeliana em que a transmissão do fenótipo depende da origem parental do alelo associado à doença. Observa-se que pacientes bipolares possuem com maior frequência mães afetadas do que pais afetados e mais ancestrais maternos afetados que ancestrais paternos.³⁹

Alguns aspectos de herança genética podem determinar esse padrão. A herança mitocondrial pode explicar a transmissão materna do fenótipo.⁴⁰ A disfunção mitocondrial em TB tem sido sugerida em diversos estudos.⁴¹⁻⁴² Estudos de linkage mostram o locus 18p11 associado com o TB em linhagens cuja transmissão da doença é paterna,⁴³ levando a considerar o mecanismo de metilação do DNA como mediador do *imprinting* nestes casos.

Outros achados sugerem uma transmissão preferencial paterna dos alelos da Dopa Decarboxilase em TB,⁴⁴ para os loci em 18q22, 13q12 e 1q41.⁴⁵

Perfil de expressão gênica

As novas tecnologias em genética molecular têm permitido caracterizar perfis de expressão gênica próprios de cada órgão. A aplicação dessas técnicas em tecido cerebral post-mortem de indivíduos portadores de TB e outras doenças psiquiátricas tornou-se importante ferramenta na identificação de genes envolvidos na etiologia e fisiopatologia da doença.

Através da comparação entre tecido cerebral de portadores de TB e controles, pode-se identificar redução na concentração de TGF-beta 1 e aumento da concentração do precursor da caspase-8 e erbB-2 em córtex pré-frontal de bipolares.⁴⁶ Os estudos post-mortem ainda revelam de modo consistente alterações nos níveis de vários mensageiros intracelulares, como PKA e PKC, ERK/MAPK.⁴⁷ Na tentativa de determinar genes exclusivos do TB em relação a outros transtornos mentais comuns, como esquizofrenia e depressão maior, Iwamoto et al⁴⁸ observaram em bipolares uma tendência de *downregulation* na expressão de genes codificantes de receptores de membrana, de canais iônicos e transportadores, e *upregulation* na expressão de genes relacionados a resposta ao estresse, como HSPF1 (*heat shock protein 40*). Não fica claro, contudo, se essas alterações se devem a variações nos genes codificantes ou são secundárias a outras causas e interações moleculares.

Outras alterações moleculares foram identificadas para o neuropeptídeo Y, cujos níveis de mRNA estão reduzidos em córtex frontal de bipolares,⁴⁹ para o receptor kinase 3 ligado a proteína G (GRK3), cujos níveis estão diminuídos em um subgrupo de pacientes.⁵⁰

A vantagem dessas técnicas é poder identificar milhares de genes expressos no tecido cerebral que podem ter sua transcrição regulada por padrões que identificam a doença. Assim, a investigação de novos genes potencialmente envolvidos com a determinação da doença pode ser conduzida de modo mais rápido e amplo. Esses estudos têm cada vez mais evidenciado a participação de genes que codificam proteínas que fazem parte de vias importantes de sinalização intracelular, de fatores de transcrição e de fatores reguladores da apoptose ou proteção celular.⁵¹

Outra vertente de estudo que tem contribuído para o reconhecimento de genes envolvidos na fisiopatologia do humor se ba-

seja na farmacogenômica, que pode auxiliar na caracterização de subtipos genéticos da doença através da avaliação do perfil de expressão gênica associado à resposta terapêutica a determinado psicofármaco. No caso do TB, a compreensão do padrão de expressão gênica decorrente da exposição ao lítio ou aos anticonvulsivantes permite distinguir subgrupos de genes modulados pela ação do lítio que podem marcar uma boa resposta ou ainda definir subtipos genéticos do TB responsivos ou não aos estabilizadores do humor. Esta distinção farmacológica poderia implicar uma distinção fisiopatológica.

Discussão

Em doenças complexas não há correspondência direta entre genótipo e fenótipo. Um mesmo genótipo pode determinar uma gama de fenótipos na dependência da interação com outros genes ou com fatores ambientais. Por outro lado, genótipos distintos podem levar a um único fenótipo. Esse aspecto amplia as possibilidades de apresentação clínica, reforçando a idéia de *continuum*, o que por sua vez implica a existência de múltiplos genes e múltiplos mecanismos pelos quais esses genes interagem entre si e com o meio na determinação da doença.

A proliferação de estudos mostrando aparentemente resultados inconsistentes, freqüentemente não replicados, pode refletir essa falta de homogeneidade na delimitação do fenótipo. Interferências da comorbidade ou das fenocópias (manifestações semelhantes à doença em estudo, mas com origem não-genética) e da diferença étnica das amostras avaliadas podem conduzir a resultados falsos. Resultados enviesados podem também advir da própria complexidade etiológica da enfermidade que teria uma heterogeneidade genética, isto é, o mesmo fenótipo resultaria de diferentes genes afetados em diferentes famílias. Desses aspectos decorre em parte a dificuldade em estabelecer o modo de herança do TB e os genes envolvidos.

Todos os achados, entretanto, são importantes no direcionamento das investigações em genética de doenças complexas como o TB. Desses estudos surgem indicações de regiões e genes potencialmente associados ao fenótipo comportamental, as quais ao serem analisadas ampliam o conhecimento do genoma e da sua interação com o meio ambiente. Outras estratégias de avaliação surgiram a partir das dificuldades enfrentadas e dos achados obtidos. A investigação de endofenótipos, por exemplo, pode reduzir as dificuldades decorrentes da heterogeneidade da doença. A utilização do conceito de *continuum*, não considerando apenas os transtornos afetivos, mas abrangendo o grupo das esquizofrenias pode auxiliar na identificação de genes com efeitos mais robustos sobre sintomas compartilhados. A ampliação da estratégia de investigação de genes candidatos para os segundos mensageiros e componentes das vias de sinalização e regulação da expressão gênica tem se mostrado promissora e com resultados mais consistentes. Nessa perspectiva situam-se a obtenção de perfis de expressão gênica característicos de portadores de TB e o uso da farmacogenômica na definição de subtipos clínicos mais homogêneos.

Nos próximos anos poderemos ver o resultado da aplicação dessas estratégias. Possivelmente novas regiões cromossômicas e novos genes serão colocados em evidência e sua relação com a susceptibilidade ao TB estabelecida de modo consistente.

Referências

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
2. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
3. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(1):53-9.
4. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, McDonald AM, Ribchester TR, Davies NJ et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(1-2):162-8.
5. Craddock N, Owen M. Chromosomal aberrations and bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 1994;164(4):507-12. Review.
6. Kunugi H, Nanko S, Kazamatsuri H. A case of bipolar disorder with balanced chromosomal translocation. *Biol Psychiatry*. 1995;38(2):116-8.
7. Calzolari E, Aiello V, Palazzi P, Sensi A, Calzolari S, Orrico D, et al. Psychiatric disorder in a familial 15;18 translocation and sublocalization of myelin basic protein of 18q22.3. *Am J Med Genet*. 1996;67(2):154-61.
8. Mors O, Ewald H, Blackwood D, Muir W. Cytogenetic abnormalities on chromosome 18 associated with bipolar affective disorder or schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1997;170:278-80.
9. Baysal BE, Potkin SG, Farr JE, Higgins MJ, Korcz J, Gollin SM, et al. Bipolar affective disorder partially cosegregates with a balanced t(9;11)(p24;q23.1) chromosomal translocation in a small pedigree. *Am J Med Genet*. 1998;81(1):81-91.
10. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation cosegregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2000;9(9):1415-23.
11. MacIntyre DJ, Blackwood DH, Porteous DJ, Pickard BS, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Mol Psychiatry*. 2003;8(3):275-87. Review.
12. Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):405-11.
13. Mathews CA, Reus VI. Genetic linkage in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2003;8(12):891-904.
14. Willour VL, Zandi PP, Huo Y, Diggs TL, Chellis JL, MacKinnon DF, et al. Genome scan of the fifty-six bipolar pedigrees from the NIMH genetics initiative replication sample: chromosomes 4, 7, 9, 18, 19, 20, and 21. *Am J Med Genet*. 2003;121B(1):21-7.
15. Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *J Psychiatr Res*. 2004;38(1):3-15. Review.
16. Detera-Wadleigh SD, Badner JA, Berrettini WH, Yoshikawa T, Goldin LR, Turner G, et al. A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(10):5604-9.
17. Blackwood DH, He L, Morris SW, McLean A, Whitton C, Thomson M, et al. A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat Genet*. 1996;12(4):427-30.
18. Ewald H, Degn B, Mors O, Kruse TA. Significant linkage between bipolar affective disorder and chromosome 12q24. *Psychiatr Genet*. 1998;8(3):131-40.
19. McInnes LA, Escamilla MA, Service SK, Reus VI, Leon P, Silva S, et al. A complete genome screen for genes predisposing to severe bipolar disorder in two Costa Rican pedigrees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(23):13060-5.
20. Radhakrishna U, Senol S, Herken H, Gucuyener K, Gehrig C, Blouin JL, et al. An apparently dominant bipolar affective disorder (BPAD) locus on chromosome 20p11.2-q11.2 in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(1):39-44.
21. Vallada H, Craddock N, Vasques L, Curtis D, Kirov G, Lauriano V, et al. Linkage studies in bipolar affective disorder with markers on chromosome 21. *J Affect Disord*. 1996;41(3):217-21.
22. Kelsoe JR, Spence MA, Loetscher E, Foguet M, Sadovnick AD, Remick RA, et al. A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):585-90.
23. Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(6):284-98. Review.
24. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry*. 2003;8(6):574-91. Review.
25. Coyle JT, Duman RS. Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*. 2003;38(2):157-60. Review.
26. Barrett TB, Hauger RL, Kennedy JL, Sadovnick AD, Remick RA, Keck PE, et al. Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2003;8(5):546-57.

27. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Prog Neurobiol*. 2001;65(4):391-426. Review.
28. Benedetti F, Bernasconi A, Lorenzi C, Pontiggia A, Serretti A, Colombo C, Smeraldi E. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3- β promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2004;355(1-2):37-40.
29. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet*. 2002;71(3):651-5.
30. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet*. 1998;20(2):143-8.
31. Furlong RA, Ho LW, Rubinsztein JS, Michael A, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. A rare coding variant within the wolframin gene in bipolar and unipolar affective disorder cases. *Neurosci Lett*. 1999;277(2):123-6.
32. Evans KL, Lawson D, Meitinger T, Blackwood DH, Porteous DJ. Mutational analysis of the Wolfram syndrome gene in two families with chromosome 4p-linked bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*. 2000;96(2):158-60.
33. Ohtsuki T, Ishiguro H, Yoshikawa T, Arinami T. WFS1 gene mutation search in depressive patients: detection of five missense polymorphisms but no association with depression or bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 2000;58(1):11-7.
34. Jacobsen NJ, Franks EK, Elvidge G, Jones I, McCandless F, O'Donovan MC, et al. Exclusion of the Darier's disease gene, ATP2A2, as a common susceptibility gene for bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2001;6(1):92-7.
35. Papolos DF, Faedda GL, Veit S, Goldberg R, Morrow B, Kucherlapati R, Shprintzen RJ. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *Am J Psychiatry*. 1996;153(12):1541-7.
36. Lindblad K, Nylander PO, De bruyn A, Sourey D, Zander C, Engstrom C, et al. Detection of expanded CAG repeats in bipolar affective disorder using the repeat expansion detection (RED) method. *Neurobiol Dis*. 1995;2(1):55-62.
37. Verheyen GR, Del-Favero J, Mendlewicz J, Lindblad K, Van Zand K, Aalbrecht M, et al. Molecular interpretation of expanded RED products in bipolar disorder by CAG/CTG repeats located at chromosomes 17q and 18q. *Neurobiol Dis*. 1999;6(5):424-32.
38. Meira-Lima IV, Zhao J, Sham P, Pereira AC, Krieger JE, Vallada H. Association and linkage studies between bipolar affective disorder and the polymorphic CAG/CTG repeat loci ERDA1, SEF2-1B, MAB21L and KCNN3. *Mol Psychiatry*. 2001;6(5):565-9.
39. Winokur G, Reich T. Two genetic factors in manic-depressive disease. *Compr Psychiatry*. 1970;11(2):93-9.
40. McMahon FJ, Stine OC, Meyers DA, Simpson SG, DePaulo JR. Patterns of maternal transmission in bipolar affective disorder. *Am J Hum Genet*. 1995;56(6):1277-86.
41. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000; 2(3 Pt 1):180-90. Review.
42. Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(3):300-8.
43. Nothen MM, Cichon S, Rohleder H, Hemmer S, Franzek E, Fritze J, et al. Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 German families. *Mol Psychiatry*. 1999;4(1):76-84.
44. Borglum AD, Kirov G, Craddock N, Mors O, Muir W, Murray V, et al. Possible parent-of-origin effect of Dopa decarboxylase in susceptibility to bipolar affective disorder. *Am J Med Genet*. 2003;117B(1):18-22.
45. McClinnis MG, Lan TH, Willour VL, McMahon FJ, Simpson SG, Addington AM, et al. Genome-wide scan of bipolar disorder in 65 pedigrees: supportive evidence for linkage at 8q24, 18q22, 4q32, 2p12, and 13q12. *Mol Psychiatry*. 2003;8(3):288-98.
46. Bezchlibnyk YB, Wang JF, McQueen GM, Young LT. Gene expression differences in bipolar disorder revealed by cDNA array analysis of post-mortem frontal cortex. *J Neurochem*. 2001;79(4):826-34.
47. Bezchlibnyk Y, Young LT. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *Can J Psychiatry*. 2002;47(2):135-48. Review.
48. Iwamoto K, Kakiuchi C, Bundo M, Ikeda K, Kato T. Molecular characterization of bipolar disorder by comparing gene expression profiles of postmortem brains of major mental disorders. *Mol Psychiatry*. 2004;9(4):406-16.
49. Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, Nagasu T, Aizawa T, Haga S, Ikeda K. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. *Gene Expr Patterns*. 2001;1(1):17-21.
50. Niculescu AB 3rd, Segal DS, Kuczenski R, Barrett T, Hauger RL, Kelsoe JR. Identifying a series of candidate genes for mania and psychosis: a convergent functional genomics approach. *Physiol Genomics*. 2000;4(1):83-91.
51. Lenox RH, Wang L. Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry*. 2003;8(2):135-44. Review.

Correspondência

Homero Vallada
Alameda Franca 1601
01422-001 São Paulo, SP, Brasil
Fax: (55 11) 3069-7129
E-mail: hvallada@usp.br
