بررسی واریانت ژنتیکی 45bp ins/del در ژن UCP2 به‌عنوان یک فاکتور خطر برای اختلال دوقطبی

لیلا کهن[1*]، فاطمه زارعی[2]، ابراهیم مقیمی[3]

۱) گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

۲) باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

۳) مرکز تحقیقات روان‌پزشکی و علوم رفتاری، بخش روان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۲/۶ **تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۸/۱۰**

چکیده

مقدمه: اختلال دوقطبی نوعی اختلال دوفازی از در دسترس بودن انرژی است که نشان‌دهندهٔ افزایش تنفس میتوکندریایی در فاز شیدایی، در مقایسه با کاهش عملکرد میتوکندری در فاز افسردگی بیماری است. نقص در عملکرد میتوکندری، به افزایش بیش‌ازحد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) منجر می‌شود. پروتئین‌های UCP-2 به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های ROS در سلول عمل می‌کنند. هدف از این مطالعه، بررسی همراهی واریانت ژنتیکی 45bp ins/del در ژن UCP-2 با استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد–شاهدی، بر روی ۲۰۵ فرد مبتلا به اختلال دوقطبی و ۲۰۰ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل انجام گرفت. پس از استخراج DNA از نمونه‌های خون محیطی، تعیین ژنوتیپ به‌وسیلهٔ روش PCR انجام شد؛ همچنین آنالیز رگرسیون لجستیک برای مقایسهٔ فراوانی آللی و ژنوتیپ‌ها میان گروه کنترل و بیمار استفاده گردید.

یافته های پژوهش: ارتباط معناداری میان ژنوتیپ‌های ID(P<0.001، 95% CI=0.27-0.64، OR=0.42) و II (P=0.006، 95% CI=0.20-0.77، OR=0.39) و استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی وجود داشت. آنالیز داده‌ها نشان داد که آلل I اثر حفاظتی بر ابتلا به اختلال دوقطبی دارد (P<0.001، 95% CI=0.42-0.75، OR=0.56).

بحث و نتیجه‌گیری: در این مطالعه، برای نخستین بار، همراهی میان واریانت ژنتیکی 45bp ins/del UCP-2 و اختلال دوقطبی بررسی شد. نتایج نشان داد که واریانت ژنتیکی 45bp ins/del در ژن UCP-2 با اختلال دوقطبی همراهی دارد. مطالعات بیشتر در جمعیت‌های نژادی مختلف، برای تأیید نتیجهٔ مطالعه حاضر لازم است.

واژه‌های کلیدی: اختلال دوقطبی، UCP-2، واریانت ژنتیکی، میتوکندری

* نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

Email: Kohan@iaua.ac.ir

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

مقدمه

اختلال دوقطبی نوعی بیماری روانی و جسمی عودکننده است که با تغییرات خلقی و دوره‌های مکرر افسردگی و شیدایی مشخص می‌شود (۲،۱). این اختلال، ۱-۲ درصد جمعیت را تحت تأثیر قرار می‌دهد که هر دو جنس (زن -مرد) را به‌طور مساوی درگیر می‌کند (۳). میانگین سنی شروع علائم اختلال دوقطبی ۱۸ سال است (۴). اطلاعات حاصل از بررسی خانواده‌ها و دوقلوها در طی چند دهۀ گذشته، حاکی از نقش قابل‌توجه عامل ژنتیک در بروز اختلال دوقطبی بوده است و فاکتورهای توارثی از شناخته‌شده‌ترین عوامل در بروز اختلال دوقطبی هستند. علاوه بر این، سابقۀ خانوادگی ابتلا به اختلال دوقطبی، از مهم‌ترین فاکتورهای پیش‌بینی‌کنندۀ علائم بالینی در بیمارانی است که هنوز حالت‌های بیماری را به‌طور کامل بروز نداده‌اند (۵).

در سال‌های اخیر، مطالعات برای مشخص کردن جنبه‌های زیست‌شناختی مؤثر در این اختلال متمرکز شده است. تحقیقات گوناگون، چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژی مبتنی بر نوروبیولوژی اختلال دوقطبی، ازجمله اختلال عملکرد میتوکندری را نشان می‌دهد. بر اساس شواهد موجود، اختلال در عملکرد میتوکندری ازجمله: کاهش تنفس میتوکندریایی، فسفات‌های پرانرژی و pH، تغییرات در ریخت‌شناسی میتوکندری، افزایش پلی‌مورفیسم DNA میتوکندریایی، کاهش تنظیم مولکول‌های mRNA هسته‌ای و پروتئین‌های دخیل در تنفس میتوکندریایی از عوامل مؤثر بر اختلال دوقطبی هستند (۳،۲).

پروتئین‌های UCP (Uncoupling Proteins)، متعلق به خانوادۀ پروتئین‌های انتقال‌دهنده در میتوکندری هستند و برای کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و تبدیل انرژی متابولیک به گرما، حفظ تنفس، میزان دفع گلوکز، ترشح انسولین و جلوگیری از استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) اهمیت دارند (۶). پروتئین UCP1 با تحریک نشت هیدروژن، شیب الکتروشیمیایی هیدروژن را در دو طرف غشای داخلی میتوکندری کاهش می‌دهد و بدین ترتیب نقش مهمی در ترموژنز دارد؛ اما UCP2 برخلاف UCP1 اهمیت بسیاری در ترموژنز ندارد، بلکه فعالیت این پروتئین در انتقال یون هیدروژن در غشای میتوکندری است که با حضور فعال‌کننده‌های خاص، این عملکرد تقویت می‌شود؛ همچنین UCP2، در کنترل جدا کردن جریان پروتون‌های تولیدشده در غشای داخلی میتوکندری نقش دارد (۷). UCP2 عمدتاً در تنظیم ATP، کنترل پتانسیل غشای میتوکندری، هموستاز کلسیم سلولی، بقای سلول و تولید ROS نقش ایفا می‌کند (۸).

مطالعات متعددی، نقش نقص در عملکرد میتوکندری را در پاتوفیزیولوژی اختلال دوقطبی نشان دادند. نقص در عملکرد میتوکندری سبب افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که نتیجۀ آن، استرس اکسیداتیو و آسیب اکسیداتیو به لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک در سلول است (۹). تحقیقات پیشین، وجود آسیب اکسیداتیو را در بافت‌های مبتلایان به اختلال دوقطبی نشان دادند (۱۰). خانوادۀ ژنی UCP ازجمله مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های ROS در سلول هستند. ژن UCP2 در موقعیت کروموزومی ۴. ۱۱ q۱۳ قرار دارد (۱۱)؛ واریانت ژنتیکی عملکردی 45bp ins/del در موقعیت ۳'UTR از اگزون ۸ این ژن قرار دارد که می‌تواند در پایداری mRNA، تغییرات پس از رونویسی یا ترجمۀ آن تأثیرگذار باشد و به تغییر در سطح یا فعالیت پروتئین حاصل بینجامد (۱۲). مطالعۀ اخیر از سوی جیگانته و همکاران نشان داد که میزان بیان mRNA ژن UCP-2 در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نسبت به افراد نرمال کاهش می‌یابد (۱۰)؛ بنابراین، با توجه به نقش انتقال‌دهندۀ UCP-2 در تنظیم عملکرد میتوکندری از یک‌سو و همچنین تأثیر پلی‌مورفیسم 45bp ins/del بر میزان mRNA عملکردی حاصل از ژن UCP-2 از سوی دیگر، در این مطالعه اثر وریانت ژنتیکی 45bp ins/del ژن UCP-2 بر ابتلا به اختلال دوقطبی بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی است که بر روی ۴۰۵ نفر (۲۰۵ بیمار اختلال دوقطبی و ۲۰۰ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل) انجام شد. افراد گروه کنترل و بیمار از لحاظ سن (±۵ سال) و جنس همسان‌سازی شدند (جدول شمارۀ ۱).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

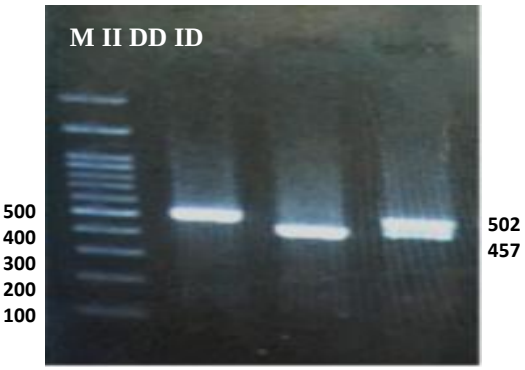
[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

جدول شمارهٔ ۱. مشخصات دو گروه موردمطالعه

متغیر	کنترل	بیمار	کل	P
دامنهٔ سنی (سال)	۶۸-۱۸	۶۸-۱۶	۶۰-۱۷	-
میانگین (سال)	۶±۳۸/۴	۳۷/۸±۸/۱	۳۲/۷±۹/۲	۰/۵
تعداد (نفر)	۲۰۰	۲۰۵	۴۰۵	-

پس از تکمیل فرم رضایت آگاهانه، نمونه‌های خون گروه بیمار، از بیمارستان اعصاب و روان ابن‌سینا و گروه کنترل نیز از افراد سالم جمعیت در مرکز انتقال خون شیراز، پس از تأیید پزشک و اخذ مجوز کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شیراز (IR.SUMS.REC.1396.S435) جمع‌آوری گردید. معیار ورود به مطالعه در گروه بیمار، ملاک‌های تشخیصی DSM-V بود که از سوی پزشک متخصص، بررسی و تشخیص قطعی اختلال دوقطبی نوع ۱ در بیماران تأیید شد. ملاک‌های تشخیصی DSM-V شامل موارد وجود حداقل یک دورهٔ شیدایی و همچنین وقوع دورهٔ (دوره‌های) شیدایی، افسردگی اساسی و دوره‌های خلق مختلط است که با اختلال اسکیزوافکتیو، اسکیزوفرنی، اختلال هذیانی یا طیف‌های دیگر اختلالات روان‌پریشی توجیه نمی‌شود. افرادی که بیماری قلبی-عروقی، افسردگی حاد، دیابت و اسکیزوفرنی داشتند، از مطالعه حذف شدند.

به‌منظور تعیین ژنوتیپ افراد موردمطالعه، ۵ سی‌سی خون از آنان گرفته شد و به تیوپ‌های حاوی EDTA منتقل گردید. استخراج DNA، به روش Salting out انجام شد (۱۴). تعیین ژنوتیپ به کمک تکنیک PCR صورت گرفت. واکنش PCR در حجم نهایی ۱۲/۵µl شامل ۶/۲۵µl PCR master mix شرکت Ampliqon، ۰/۵ µl از پرایمرهای Forward و Reverse با غلظت ۱۰ پیکومول بر میکرولیتر، ۳ µl از DNA استخراج‌شده و۲/۲۵ µl آب مقطر انجام شد. توالی پرایمرهای استفاده‌شده (۱۵) در جدول شمارهٔ ۲ آمده است. برنامهٔ دمایی و زمانی دمای PCR شامل دناتوراسیون اولیه به دمای c^{o} ۹۵ به مدت ۵ دقیقه و ۳۵ چرخه شامل دناتوراسیون با دمای $95c^{o}$ به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال با دمای $68c^{o}$ به مدت ۴۵ ثانیه و طویل‌سازی با دمای $72c^{o}$ به مدت ۴۵ ثانیه صورت گرفت. واکنش PCR با مرحلهٔ طویل‌سازی نهایی با دمای $72c^{o}$ به مدت ۷ دقیقه به پایان رسید و نمونه‌ها در دمای $4c^{o}$ نگهداری شدند (۱۶). پس از الکتروفورز نمونه‌ها آلل I، قطعه ۵۰۱bp، آلل D، قطعه ۴۵۷bp را روی ژل آگارز ۳ درصد نشان دادند. شکل شمارهٔ ۱ روش تعیین ژنوتیپ نمونه‌های موردمطالعه را نشان می‌دهد.



شکل شمارهٔ ۱. تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم 45bp ins/del ژن UCP-2 توسط تکنیک PCR. M: مارکر 100bp، آلل دارای insertion محصولی با طول ۵۰۲bp و آلل دارای deletion محصول به طول ۴۵۷bp را روی ژل آگارز نشان می‌دهد.

ارتباط میان ژنوتیپ‌های واریانت ژنتیکی 45bp ins/del ژن UCP-2 با استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی، با استفاده از آنالیز آماری χ^2، رگرسیون لجستیک و محاسبهٔ OR با فاصله اطمینان ۹۵ درصد انجام شد؛ همچنین مقایسهٔ میانگین‌ها با استفاده از T-test به کمک نرم‌افزار SPSS vol.22 بررسی گردید.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

یافته‌های پژوهش

تعداد کل افراد موردمطالعه در این تحقیق ۴۰۵ نفر، با دامنهٔ سنی ۶۸ -۱۶ سال و میانگین سنی ۷/۲ ± ۳۲ سال بود. گروه بیمار شامل ۸۰ زن و ۱۲۵ مرد مبتلا به اختلال دوقطبی و گروه کنترل نیز شامل ۷۰ زن و ۱۳۰ مرد بود. جدول شمارهٔ ۲ مشخصات سنی دو گروه موردمطالعه را نشان می‌دهد. مقایسهٔ میانگین سنی در دو گروه کنترل و بیمار نشان داد که اختلاف آماری معناداری میان میانگین سنی در دو گروه موردمطالعه وجود ندارد (P=0.35).

جدول شمارهٔ ۲. توالی پرایمرهای استفاده‌شده برای واکنش PCR

پرایمرها	Sequence(5’ → 3’)
Forward	CAGTGAGGGAAGTGGGAGG
Reverse	GGGGCAGGACGAAGATTC

توزیع ژنوتیپ‌ها و فراوانی آللی واریانت UCP2 45bp ins/del در جدول شمارهٔ ۳ نشان داده‌شده است. بررسی توزیع ژنوتیپ‌ها در دو گروه کنترل (P=0.07، df=2، χ2=3.3) و بیمار (P=0.45، df=2، χ2=0.56) انحرافی را از تعادل هاردی-واینبرگ نشان نداد.

جدول شمارهٔ ۳. بررسی ارتباط واریانت ژنتیکی UCP-2 45bp ins/del با خطر ابتلا به اختلال دوقطبی

ژنوتیپ / آلل	کنترل (درصد)	بیمار (درصد)	OR (CI 95٪)	P
DD	۶۴ (۳۲)	۱۰۹ (۵۳/۲)	رفرنس	-
ID	۱۰۹ (۵۴/۵)	۷۸ (۳۸)	۰/۴۲ (۰/۰-۲۷/۶۴)	<0.001
II	۲۷ (۱۳/۵)	۱۸ (۸/۸)	۰/۳۹ (۰/۰-۲۰/۷۷)	0.006
ID+II	۱۳۶(۶۸)	۹۶(۴۶/۸)	۰/۴۱ (۰/۰-۲۸/۶۲)	<0.001
D	۲۳۷ (۵۹)	۲۹۶ (۷۲)	رفرنس	-
I	۱۶۳ (۴۱)	۱۱۴ (۲۸)	۰/۵۶ (۰/۰-۴۲/۷۵)	<0.001

بررسی ارتباط میان ژنوتیپ‌های واریانت UCP2 45bp ins/del با خطر ابتلا به اختلال دوقطبی نشان داد که ژنوتیپ ID (P<0.001، CI=0.27-0.64، OR=0.42) و ژنوتیپ II (P=0.006، CI=0.20- 0.77، OR=0.39) ارتباط معناداری با استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی دارند؛ همچنین مشخص شد که در مدل ژنتیک غالب برای آلل I (مقایسهٔ ژنوتیپ‌های II+ID در مقابل ژنوتیپ DD)، افراد دارای آلل I در خطر کمتری برای ابتلا به اختلال دوقطبی هستند (P<0.001، CI=0.28-0.62، OR=0.41). علاوه بر این، نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد که آلل I اثر حفاظتی بر ابتلا به اختلال دوقطبی دارد (P<0.001، CI=0.42- 0.75، OR=0.56).

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر برای نخستین بار، واریانت ژنتیکی 45bp ins/del در ژن UCP-2 در افراد مبتلا به اختلال دوقطبی، در مقایسه با افراد سالم بررسی شد و نتایج نشان داد که ارتباط معناداری میان این واریانت ژنتیکی و استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی وجود دارد، به‌طوری‌که افراد حامل آلل I در خطر کمتری برای ابتلا به بیماری هستند و این آلل اثر حفاظتی بر ابتلا به اختلال دوقطبی دارد.

اگرچه اساس نوروبیولوژیکی اختلال دوقطبی هنوز ناشناخته باقی‌مانده است؛ اما نقص در عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو و آسیب اکسیداتیو سلول، در این بیماری به اثبات رسیده است. قشر مغز و همچنین نورون‌های محیطی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی، علائم غیرطبیعی را در مورفولوژی (اندازه و شکل) و در توزیع داخل سلولی میتوکندری نشان می‌دهند. با توجه به این تغییرات مورفولوژی غیرطبیعی میتوکندری در مبتلایان به اختلال دوقطبی، تغییرات متابولیسم انرژی، تغییر در اندازه و یا توزیع میتوکندری در سلول‌های این

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

افراد مشاهده می‌شود که به کمبود انرژی منجر می‌گردد و بنابراین، در انعطاف‌پذیری و بقای سلول در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی مؤثر است (۲).

پروتئین‌های UCP ازجملهٔ حاملان پروتون در غشای داخلی میتوکندری هستند که می‌توانند با تسهیل عبور یون‌های پروتون از فضای میان دو غشای میتوکندری به‌سوی ماتریکس، سبب جدا شدن مرحلهٔ اکسیداسیون از فسفریلاسیون شوند و بدین ترتیب، میزان تولید ROS میتوکندری را کنترل می‌کنند (۱۷). به‌خوبی مشخص‌شده که افزایش پتانسیل غشای میتوکندری، تولید ROS را افزایش می‌دهد و کاهش این شیب به‌وسیلهٔ پروتئین‌های UCP، نقش بسیار مهمی در کاهش تولید ROS میتوکندریایی دارد. پروتئین UCP2 به‌طور گسترده‌ای در انواع بافت‌های بدن بیان می‌شود و نقش مهمی در شرایط پاتولوژیک گوناگون مانند چاقی، دیابت، بیماری‌های آسیب نورونی، آترواسکلروزیس و مالتیپل اسکلروزیس دارد (۱۸). گلوزی و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که افزایش ROS و متعاقب آن استرس اکسیداتیو، با آسیب اکسیداتیو به پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک موجب تخریب نورونی می‌گردد (۹)؛ همچنین پژوهش اخیر در سال ۲۰۱۹ از سوی گودری و همکاران نشان داد که پروتئین‌های UCP با تأثیر بر کاهش سطح ROS سلولی، نقش مهمی در کاهش تخریب نورونی ایفا می‌کنند (۱۹).

در بین انواع پروتئین‌های خانوادهٔ UCP، پروتئین UCP-2 به‌طور عمده در سیستم عصبی مرکزی ازجمله گانگلیون‌های پایه مغز، هیپوکامپ و کورتکس بیان می‌شود (۱۳). اثر حفاظتی UCP-2 بر نورون‌ها، در مطالعات متعدد روی جانوران و کشت‌های سلولی، به اثبات رسیده است (۲۰، ۱۸). در نورون‌ها عملکرد پروتئین UCP-2، موجب افزایش تکثیر میتوکندری و تولید بیشتر ATP می‌گردد و باعث می‌شود که نورون‌ها در فعالیت‌های عصبی نسبت به نوسانات دینامیکی، سازگارتر شوند (۲۱). هرمس و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که در غیاب UCP-2، نورون‌ها قابلیت تغییر و تحول کمتری در برابر استرس دارند (۲۲). اخیراً کاهش بیان mRNA ژن UCP-2 در کورتکس بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی گزارش‌شده است (۲۳، ۱۳). اثبات‌شده که واریانت ژنتیکی 45bp ins/del در ژن UCP-2 می‌تواند به تغییر در بیان یا عملکرد پروتئین حاصل بینجامد (۱۲). در مطالعات گوناگونی، ارتباط میان واریانت 45bp ins/del ژن با ابتلا به هیپوتیروئیدیسم خودایمن (۲۴)، رتینوپاتی در دیابت قندی (۲۵)، ناباروری (۲۶) بررسی شدند. در پژوهش حاضر نیز برای نخستین بار، ارتباط این واریانت ژنتیکی با ابتلا به اختلال دوقطبی مطالعه و بررسی گردید و به دست آمد که واریانت ژنتیکی 45bp ins/del ژن UCP-2 با استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی مرتبط است.

پاتوفیزیولوژی اختلال دوقطبی، پیچیده و چندعاملی بوده و هنوز به‌طور کامل درک نشده است. ایجاد فرضیه‌های جدید در این زمینه، انگیزهٔ محققان را برای مطالعات و یافتن بیومارکرهای جدید افزایش می‌دهد. پژوهش بر روی مبتلایان به اختلال دوقطبی، نه‌تنها در تسهیل تشخیص این اختلال و نظارت بر اثرات بیولوژیکی درمان تأثیرگذار است، بلکه فرضیه‌های جدید دربارهٔ علل و پاتوفیزیولوژی آن را نیز تعیین می‌کند (۲۷). تحقیق حاضر، اولین مطالعه در زمینهٔ ارتباط واریانت ژنتیکی 45bp ins/del ژن UCP-2 با استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی بود؛ بنابراین، برای تأیید و تکمیل نتایج پژوهش حاضر پیشنهاد می‌شود که مطالعه در جمعیت‌های نژادی دیگر نیز بررسی گردد تا نتایج یادشده در جمعیت‌های نژادی گوناگون مقایسه شوند و تأییدی بر نتایج حاضر باشد.

سپاس‌گزاری

این تحقیق برگرفته از پایان‌نامهٔ کارشناسی ارشد با کد تصویب ۱۶۰۳۰۵۰۳۹۵۲۰۰۷ از دانشگاه علوم پزشکی شیراز می باشد و با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان انجام‌شده است. نویسندگان مقاله کمال تقدیر و تشکر را از افراد شرکت‌کننده در این پژوهش دارند.

کد اخلاق: IR.SUMS.REC.1396.S435

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

References

1.Miller JN, Black DW. Bipolar disorder and suicide a review. Curr Psychiatr Rep 2020;22:6. doi. 10.1007/s11920-020-1130-0

2.Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, Streck EL, Berk M, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder evidence pathophysiology and translational implications. Neurosci Biobehav Rev 2016; 68:694-713. doi. 10.1016/j.neubiorev.2016.06.040

3.Muller JK, Leweke FM. Bipolar disorder clinical overview. Med Monatsschr Pharm 2016; 39:363-9.

4.Amy L, Gabrielle R. Bipolar disorders: a review. Am Fam Phys2012; 85:483.

5.Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. Lancet. 2013; 381:1654-62. doi. 10.1016/S0140-6736(13)60855-7

6.Jezek P, Holendova B, Garlid KD, Jaburek M. Mitochondrial uncoupling proteins subtle regulators of cellular redox signaling. Antioxid Red Sign 2018 1; 29:667-714. doi. 10.1089/ars.2017.7225

7.Pierelli G, Stanzione R, Forte M, Migliarino S, Perelli M, Volpe M, et al. Uncoupling Protein 2: A Key Player and a Potential Therapeutic Target in Vascular Diseases. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017:7348372. doi. 10.1155/2017/7348372

8.Sreedhar A, Zhao Y. Uncoupling protein 2 and metabolic diseases. Mitochondrion 2017; 34:135-40. doi.10.1016/j.mito.2017.03.005

9.Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. Nature Rev Neurosci 2009; 10:481-94. doi.10.1038/nrn2665

10. Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatr 2010; 67:360-8. doi. 10.1001/archgenpsychiatry.2010.22

11. Zhang CY, Baffy G, Perret P, Krauss S, Peroni O, Grujic D, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. Cell 2001; 105:745-55. doi. 10.1016/s0092-8674(01)00378-6

12. Hashemi M, Rezaei H, Kaykhaei MA, Taheri M. A 45bp insertion/deletion polymorphism of UCP2 gene is associated with metabolic syndrome. J Diabetes Metab Disord. 2014; 13:12. doi. 10.1186/2251-6581-13-12

13. Gigante AD, Andreazza AC, Lafer B, Yatham LN, Beasley CL, Young LT. Decreased mRNA expression of uncoupling protein 2 a mitochondrial proton transporter in post mortem prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. Neurosci Lett 2011; 505:47-51. doi.10.1016/j.neulet.2011.09.064

14. Mwer S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucle Acids Res 1988; 16:1215. doi. 10.1093/nar/16.3.1215

15. Wang X, Axelsson J, Nordfors L, Qureshi AR, Avesani C, Barany P, et al. Changes in fat mass after initiation of maintenance dialysis is influenced by the uncoupling protein 2 exon 8 insertion/deletion polymorphism. Nephrol Dial Transplant 2007; 22:196-202. doi.10.1093/ndt/gfl504

16. Ghaderi A, Kohan L, Anvar Z. [Association of UCP2 45bp ins/del gene polymorphism with idiopathic male infertility]. Sci J Ilam Uni Med Sci 2019; 26:189-95. (Persian)

17. Klaus S, Ost M. Mitochondrial uncoupling and longevity a role for mitokines? Exp Gerontol 2020; 130:110796. doi.10.1016/j.exger.2019.110796

18. Andrews ZB, Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling proteins in the CNS in support of function and survival. Nat Rev Neurosci 2005; 6:829-40. doi. 10.1038/nrn1767

19. Gaudry MJ, Jastroch M. Molecular evolution of uncoupling proteins and implications for brain function. Neurosci Lett 2019; 696:140-5. doi. 10.1016/j.neulet.2018.12.027

20. Sullivan PG, Dube C, Dorenbos K, Steward O, Baram TZ. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. Ann Neurol 2003; 53:711-7. doi.10.1016/j.neulet.2018.12.027

21. Sans N, Petralia RS, Wang YX, Blahos J, Hell JW, Wenthold RJ. A developmental change in NMDA receptor-associated proteins at hippocampal synapses. J Neurosci 2000; 20:1260-71.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

doi.10.1523/JNEUROSCI.20-03-01260.2000
22. Hermes G, Nagy D, Waterson M, Zsarnovszky A, Varela L, Hajos M, et al. Role of mitochondrial uncoupling protein-2 in higher brain functions, neuronal plasticity and network oscillation. Mol Metab 2016; 5:415-21. doi.10.1016/j.molmet.2016.04.002
23. Heise V, Zsoldos E, Suri S, Sexton C, Topiwala A, Filippini N, et al. Uncoupling protein 2 haplotype does not affect human brain structure and function in a sample of community dwelling older adults. PLos One 2017; 12:181392. doi. 10.1371/journal.pone.0181392
24. Kaabi YA, Mansor AS, Alfagih AS, Hakami AM, Summ MA, Mjery YA, et al. Frequency of UCP2 45bp ins del polymorphism in Saudi population from Jazan area and its association with autoimmune hypothyroidism UCP2 45bp ins del frequency in hypothyroidism. Int J Health Sci 2020; 14:11-6.
25. Crispim D, Fagundes NJ, Santos KG, Rheinheimer J, Bouças AP, et al. Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with proliferative diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus. Clin Endocrinol 2010; 72:612-9. doi.10.1111/j.1365-2265.2009. 03684.x
26. Ghaderi A, Kohan L, Anvar Z. [Association of UCP2 45bp ins del gene polymorphism with idiopathic Male infertility]. SJIMU 2019; 26:189-95. (Persian)
27. Sigitova E, Fisar Z, Hroudova J, Cikankova T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. Psychiatr Clin Neurosci 2017; 71:77-103. doi.10.1111/pcn.12476

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]

Evaluation of 45bp Ins/Del Genetic Variant in UCP-2 Gene as a Risk factor for Bipolar Disorder

Kohan L[1,2], Zarei F[1], Moghimi E[3]*

(Received: April 25, 2020 Accepted: October 31, 2020)

Absrtract

Introduction: Bipolar disorder is a type biphasic disorder of energy availability that indicates increased mitochondrial respiration in episodes of mania, compared to decreased mitochondrial function in the depressive phase of the illness. Mitochondrial dysfunction may lead to an excessive increase in reactive oxygen species (ROS). The UCP-2 proteins act as regulators of ROS in the cell. This study aimed to investigate the association of UCP-2 45bp ins/del genetic variant with susceptibility to bipolar disorder.

Materials & Methods: This case-control study was performed on 205 subjects with bipolar disorder and 200 healthy subjects as a control group. After extraction of DNA from peripheral blood samples, genotype determination was performed using the PCR method. Moreover, the logistic regression analysis was used for the comparison of genotypes and allele frequencies between case and control groups.

Ethics code: IR.SUMS.REC.1396.S435

Findings: There was a significant association between ID (OR=0.42; 95% CI= 0.27-0.64; P<0.001) and II (OR=0.39; 95% CI=0.20-0.77; P=0.006) genotypes with bipolar disorder. Data analysis showed I allele had a protective effect on susceptibility to bipolar disorder (OR=0.56; 95% CI=0.42-0.75; P<0.001).

Discussions & Conclusions: This study investigated, for the first time, the association between UCP-2 45bp ins/del genetic variant and bipolar disorder. The results showed UCP-2 45bp ins/del genetic variant was associated with bipolar disorder; however, more studies are required to be conducted in different ethnicities to confirm these results.

Keywords: Bipolar disorder, Genetic variant, Mitochondria, UCP-2

1.Dept of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
2.Yong Researchers and Elite Club, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran
3.Research Center for Psychiatry and Behavioral Sciences, Department of Psychiatry, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
**Corresponding author Email: Kohan@iaua.ac.ir*

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.29252/sjimu.28.6.62]