

## Brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem VNTR genu DAT a schizofrenią\*

### Lack of association between VNTR polymorphism of DAT gene and schizophrenia

Joanna Hauser<sup>1,2</sup>, Paweł Kapelski<sup>1</sup>, Piotr M. Czerski<sup>2</sup>,  
Sebastian Godlewski<sup>1</sup>, Monika Dmitrzak-Węglarz<sup>2</sup>,  
Katarzyna Twardowska<sup>1</sup>, Janusz K. Rybakowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J.K. Rybakowski

<sup>2</sup>Z Pracowni Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii AM w Poznaniu  
Kierownik: dr hab. n. med. J. Hauser

#### Summary

The substantial importance of genetic factors in the etiology of schizophrenia was demonstrated in many studies. The complex model of disease inheritance seems to be the most probable, involving epistatic interaction of many genes. Association studies are based on the analysis of the so-called candidate genes, which are coding for neurotransmitter receptors, neurotransmitter transporters and enzymes involved in their metabolism. In the present work the results of an association study of VNTR polymorphism of dopamine transporter gene (DAT) in schizophrenia are presented. This polymorphism is characterised by a different number of tandem repeats (VNTR) within the 3'-untranslated region of gene. In Caucasians the 40 base pair motif has 3 to 11 repeats, the most common (about 90%) are alleles containing 9 and 10 repeats. In the present study no association between the polymorphism studied and schizophrenia was found.

*Słowa klucze:* schizofrenia, genetyka, transporter dopaminy

*Key words:* schizophrenia, genetics, dopamine transporter

#### Wstęp

Od wielu lat w etiologii schizofrenii wskazuje się na istotne znaczenie czynników dziedzicznych. Wyniki badań rodzinnych, a szczególnie badania bliźniąt monozygotycznych i adopcyjnych, wskazują, że ryzyko zachorowania zależy od stopnia

\* Praca finansowana przez KBN – projekt badawczy KBN 4PO5B 093 16 „Badania »genów kandydatów« u chorych na schizofrenię z uwzględnieniem markera neurofizjologicznego (ruchy gałek ocznych)».

pokrewieństwa (podobieństwa materiału genetycznego) z osobą chorą i najwyższe jest u bliźniąt monozygotycznych (w 46% przypadków). Występowanie schizofrenii u bliźniąt dizygotycznych tej samej płci jest podobne jak u innych krewnych 1 stopnia i wynosi 9% [1]. Badania adopcyjne wykazały, że w etiopatogenezie schizofrenii obciążenie genetyczne odgrywa dużo większą rolę niż czynniki środowiskowe i kulturowe. Adoptowane dzieci, których biologiczni rodzice chorowali na schizofrenię lub zaburzenia ze spektrum schizofrenii, wykazywały większą zapadalność chorobową (8,1% zachorowało na schizofrenię) niż adoptowane dzieci, których biologiczni rodzice byli zdrowi (zachorowało 2,3%) [2].

Badania dotyczące dziedziczenia schizofrenii wykluczają istnienie pojedynczego genu determinującego chorobę. Najbardziej prawdopodobny wydaje się złożony model dziedziczenia schorzenia polegający na łącznym działaniu wielu (kilkunastu lub kilkudziesięciu) genów [3].

W poszukiwaniu genów odpowiedzialnych za choroby stosowane są 2 strategie badawcze: analiza sprzężeń i badanie asocjacji.

Badanie asocjacji polega na porównaniu rozkładu alleli tego samego locus u nie spokrewnionych osób chorych i osób zdrowych ogólnej populacji i dotyczy genów, które na podstawie przesłanek teoretycznych, np. koncepcji biochemicznych choroby, podejrzewa się o związek ze schorzeniem. W badaniach genetycznych w psychiatrii do takich genów (tzw. geny kandydujące) zalicza się geny kodujące receptory neuroprzekazników, transportery neuroprzekazników oraz enzymy uczestniczące w ich metabolizmie.

W patogenezie schizofrenii kluczową rolę przypisuje się zwiększonemu przekazywaniu dopaminergicznemu [4]. Dopaminową koncepcję schizofrenii potwierdzają dowody farmakologiczne. Skuteczne działanie terapeutyczne leków neuroleptycznych związane jest z blokadą receptorów dopaminowych.

W badaniach post mortem wykazano większą liczbę receptorów dopaminowych w mózgach osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi [5]. Za teorią tą przemawia także występowanie ostrych psychoz schizofrenopodobnych w wyniku intoksykacji amfetaminowej, która prowadzi do znacznego wzrostu poziomu dopaminy w szczelinie synaptycznej [6].

Czynnikiem mającym istotny wpływ na przekazywanie dopaminowe jest transporter dopaminy (DAT). DAT należy do neuronalnych, błonowych transporterów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  zależnych i jest białkiem zawierającym 620 aminokwasów [7]. Zbudowany jest z 12 zakotwiczonych w błonie domen, N- i C-, końców zlokalizowanych wewnątrzkomórkowo i długiej zewnątrzkomórkowej pętli z miejscami glikozylacji. Części zewnętrznej i wewnętrznej mają również miejsca fosforylacji, które, podobnie jak miejsca glikozylacji, wpływają na funkcjonowanie transportera dopaminy [8].

Gen kodujący DAT znajduje się na chromosomie 5p 15.3 i zbudowany jest z 15 egzonów, przy czym ostatni z nich (15) koduje jedynie 7 aminokwasów – resztę stanowi region nie ulegający translacji [9]. Badany polimorfizm charakteryzuje się różną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR) w 3'– nie ulegającym translacji regionu (3'-UTR) genu transportera dopaminy. Pojedynczy motyw ma długość 40 par zasad i wśród osób rasy kaukaskiej powtarza się od 3 do 11 razy. W dotychczasowych badaniach

wykazano, że najczęściej – w ponad 90% – występują allele zawierające 9 (allel 9) lub 10 (allel 10) powtórzeń VNTR [10].

Transporter dopaminy odpowiada za wychwyt zwrotny dopaminy z przestrzeni synaptycznej. U myszy pozbawionych genu DAT stwierdzono, że dopamina utrzymuje się 300 razy dłużej w przestrzeni zewnątrzkomórkowej niż u myszy mających gen DAT. Myszy te wykazują znaczący wzrost spontanicznej aktywności ruchowej, za który odpowiada zwiększony poziom dopaminy w synapsie (5 razy większa aktywność w porównaniu z myszami mającymi gen DAT) [11]. Kilku autorów wykazało związek pomiędzy polimorfizmem VNTR genu DAT a zespołem deficytu uwagi u dzieci z nadruchliwością [9, 12, 13, 14] oraz zespołem Tourette'a [15], wiążąc zwiększone ryzyko tych zaburzeń z obecnością genotypu 10/10. Natomiast allel 9 występował częściej u kokainistów, u których stwierdzono paranoję [16], oraz u alkoholików z ciężkimi objawami zespołu odstawienia [17]. W jednym z badań dotyczących schizofrenii wykazano asocjację między homozygotycznym genotypem (9/9, 10/10) a schizofrenią – istotną statystycznie jedynie w grupie mężczyzn [10]. Inni autorzy nie wykazali podobnych asocjacji – zarówno genotypowych, jak i allelicznych [18, 19]. Nie wykazano również związku pomiędzy polimorfizmem VNTR genu DAT a zaburzeniami urojeniowymi [20].

W 1999 S. Ueno i wsp. [21] opisali nowy polimorfizm w 3' – nie ulegającym translacji regionie (3'-UTR) genu DAT, polegający na zastąpieniu w pozycji 2319 guaniny adeniną. Autorzy ci wykazali istotną statystycznie asocjację genotypową i allelową między powyższym polimorfizmem i alkoholizmem, nie stwierdzono natomiast podobnych związków ze schizofrenią.

W 2000 r. F. Grünhage i wsp. [7] szukając zmian w regionie kodującym genu DAT znaleźli 2 rzadkie substytucje (Ala559Val, Glu602Gly) i 3 nieme mutacje (242C/T, 1342A/G, 1859C/T) w całym regionie kodującym. Dodatkowo wykryto 5 mutacji w obrębie intronów (547-12C/A, 1398-56A/G, 1398-21G/A, 1626+14G/A i 1967+29insTC). Stwierdzono, że ze względu na ich rzadkie występowanie i brak znaczenia funkcjonalnego (nieme mutacje, zmiany w obrębie intronów) nie mają one związku z występowaniem zaburzeń psychicznych.

## **Materiały i metody**

### **Osoby badane**

W badaniu wzięło udział 144 nie spokrewnionych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (89 mężczyzn i 55 kobiet), średnia wieku – 30,99 lat (SD=10,46), spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV [22]. Pacjenci byli rekrutowani z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu (131 osób) oraz Kliniki Psychiatrii AM w Bydgoszczy (13 osób). Stan psychiczny chorych oceniany był przez 2 lekarzy psychiatrów z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu na podstawie ustrukturalizowanego wywiadu [23] dotyczącego zaburzeń I osi DSM IV. Grupa kontrolna liczyła 181 osób (111 mężczyzn i 70 kobiet) – zdrowych, nigdy nie leczonych psychiatrycznie, średnia wieku – 36,84 lat (SD=12,26). W jej skład weszli studenci

medycyny, personel szpitalny oraz dawcy krwi. Osoby z grupy kontrolnej nie były spokrewnione z pacjentami. Pacjenci oraz osoby z grupy kontrolnej udzieliły pisemnej zgody na pobranie krwi do badań genetycznych. Projekt uzyskał akceptację terenowej komisji etycznej w Poznaniu. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej, w większości z terenu Wielkopolski.

#### A n a l i z a DNA

Genomowy DNA został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania [24]. Badany polimorfizm VNTR genu DAT analizowano techniką PCR-VNTR. Amplifikacji poddano nie ulegający translacji rejon 3'UTR genu DAT, używając starterów opisanych przez Vandenberg i wsp. [25]. Uzyskiwano produkty PCR różniące się wielkością w zależności od liczby powtórzeń VNTR charakterystycznej dla każdego z alleli. W badanej grupie stwierdzono obecność trzech alleli o wielkości: 440 par zasad (9 powtórzeń), 480 par zasad (10 powtórzeń), 520 par zasad (11 powtórzeń). Reakcję PCR przeprowadzono w mieszaninie o objętości 25  $\mu$ l, która zawierała: 0,25  $\mu$ g genomowego DNA; 0,1  $\mu$ M starterów; 0,16 mM dNTP; 2,5 mM  $MgCl_2$ ; 75 mM Tris-HCl, 20 mM  $(NH_4)_2SO_4$ ; 0,01 Tween 20; 0,5 U polimerazy Taq (MBI Fermentas). Zastosowano następujący profil termiczny reakcji PCR: wstępna denaturacja przez 2 min w 95°C; 30 cykli obejmujących: 30 s w 94°C, 30 s w 56°C, 30 s w 72°C; końcowa elongacja – 5 min. w 72°C. Produkt reakcji PCR w ilości 5  $\mu$ l rozdzielono w 3% żelu agarozowym z bromkiem etydyny. Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego w obecności markerów mas DNA określono genotypy.

#### A n a l i z a s t a t y s t y c z n a

Do obliczeń statystycznych użyto programu SPSS. Analizy przeprowadzono za pomocą testu  $\chi^2$  Pearsona oraz testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera.

#### Wyniki

Analizowano liczebność poszczególnych genotypów oraz alleli polimorfizmu VNTR genu DAT biorąc pod uwagę 2 najczęściej występujące allele: 9 i 10 oraz allel 11 stwierdzony u dwóch kobiet (1 pacjentka i 1 osoba z grupy kontrolnej). Osoby, u których stwierdzono obecność allelu 11 (obie miały genotyp 10/11), pominięto w obliczeniach dotyczących częstości występowania genotypów. Analizę przeprowadzono w grupie pacjentów oraz w grupie kontrolnej, a także w podgrupach uwzględniających podział badanych na płeć.

Częstość występowania genotypów 9/9, 9/10 i 10/10 nie różniła się istotnie statystycznie w grupie pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną ( $\chi^2=1,535$ ;  $p=0,464$ ;  $df=2$ ). Również częstość występowania powyższych genotypów u mężczyzn i u kobiet należących do grupy pacjentów i do grupy kontrolnej nie różniła się istotnie statystycznie (u mężczyzn:  $\chi^2=1,187$ ;  $p=0,552$ ;  $df=2$ , u kobiet:  $\chi^2=1,353$ ;  $p=0,567$ ;  $df=2$ ) – tabela 1.

Tabela 2 przedstawia porównanie liczebności homozygot (9/9 i 10/10) i hetero-

Tabela 1

Liczebność genotypów DAT-VNTR (w nawiasie w procentach)  
w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej

Grupa	n	9/9 powtórzeń	9/10 powtórzeń	10/10 powtórzeń	Chi <sup>2</sup> (df=2)	P
Chorych	143	11 (7,7%)	52 (36,4%)	80 (55,9%)	1,535	0,464
Kontrolne	100	8 (8,0%)	69 (69,0%)	105 (57,3%)		
Mężczyźni - pacjenci	89	8 (9,0%)	32 (36,0%)	49 (55,0)	1,187	0,552
Mężczyźni - kontrolne	111	6 (5,4%)	38 (34,2%)	67 (60,4%)		
Kobiety -pacjenci	54	3 (5,6%)	20 (37,0%)	31 (57,4%)	1,183	0,567
Kobiety -kontrolne	69	2 (2,9%)	31 (44,9%)	36 (52,2%)		

Test Chi<sup>2</sup> Pearsona

zygot (9/10) w grupie osób chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej. Częstość występowania homozygot i heterozygot nie różniła się istotnie statystycznie ( $p=0,730$ ). Analizując częstość występowania homozygot i heterozygot w grupie mężczyzn i kobiet należących do grupy pacjentów i grupy kontrolnej, nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (u mężczyzn  $p=0,767$ , u kobiet  $p=0,463$ ).

Analiza częstości występowania badanych alleli (9, 10, 11) w grupie chorych na

Tabela 2

Częstość występowania, w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej,  
homozygot i heterozygot DAT-VNTR (w nawiasie w procentach)

Grupa	n	9/9 i 10/10	9/10	p
Chorych	143	91 (63,6%)	52 (36,4%)	0,730
Kontrolne	100	111 (61,7%)	69 (38,3%)	
Mężczyźni - pacjenci	89	56 (63,0%)	32 (36,0%)	0,767
Mężczyźni - kontrolne	111	73 (65,8%)	38 (34,2%)	
Kobiety -pacjenci	54	33 (62,3%)	20 (37,7%)	0,463
Kobiety -kontrolne	69	38 (55,1%)	31 (44,9%)	

Test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera

schizofrenię i w grupie kontrolnej nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $Chi^2=0,459$ ;  $p=0,795$ ;  $df=2$ ). Podobna analiza w grupach wyszczególnionych na podstawie płci także nie wykazała znamienych statystycznie różnic (u mężczyzn:  $p=0,293$ ; u kobiet:  $Chi^2=0,059$ ;  $p=0,971$ ;  $df=2$ ) – tabela 3.

Tabela 3

Częstość występowania, w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej, alleli DAT-VNTR

Grupa	n	allel 9 powtórzeń	allel 10 powtórzeń	allel 11 powtórzeń	P
Chorych	144	0,257	0,740	0,003	0,795
Kontrola	161	0,235	0,762	0,003	
Mężczyźni – chorzy	88	0,273	0,727	0,000	0,293
Mężczyźni – kontrola	111	0,225	0,775	0,000	
Kobiety – chorzy	54	0,241	0,750	0,009	0,971
Kobiety – kontrola	70	0,250	0,743	0,007	

Test Chi<sup>2</sup> Pearsona i test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera (tylko dla grup mężczyzn)

### Omówienie

W 1997 r. Persico i wsp. [10], analizując polimorfizm VNTR genu DAT, stwierdzili większą częstość występowania genotypów homozygotycznych (9/9, 10/10) wśród chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica ta była istotna statystycznie jedynie w grupie mężczyzn. W pracy tej nie wykazano natomiast żadnych asocjacji allelicznych.

Inne badania nie wykazały zależności między polimorfizmem VNTR genu DAT a predyspozycją do wystąpienia schizofrenii. W 1994 Li i wsp. [19] nie stwierdzili genotypowej, ani allelicznej, asocjacji pomiędzy powyższym polimorfizmem a schizofrenią, jednak ze względu na bardzo wysoką częstość występowania allelu 10 w populacji chińskiej wyniki dotyczące asocjacji genotypowej nie są w tym przypadku miarodajne [17]. Badania w obrębie rasy kaukaskiej przeprowadzone przez R. Joobera i wsp. [18] również nie wykazały związku pomiędzy polimorfizmem VNTR a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Autorzy ci, dzieląc chorych na podgrupy w zależności od: reakcji na neuroleptyki, wieku zachorowania, obciążenia rodzinnego zaburzeniami ze spektrum schizofrenii, także nie wykazali asocjacji, ani allelicznej, ani genotypowej.

W naszych badaniach nie stwierdziliśmy związku badanych genotypów i alleli ze schizofrenią zarówno w całej grupie pacjentów, jak i w podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci. Badania nasze nie wykazały również związku pomiędzy homozygotycznym genotypem VNTR genu kodującego DAT (9/9, 10/10) a zwiększonym ryzykiem wystąpienia schizofrenii. Dzieląc grupę chorych i grupę kontrolną w zależności od płci, także nie wykazano istotnego statystycznie związku homozygotyczności z większą zapadalnością na schizofrenię.

Na uwagę zasługuje wyraźnie dimodalny rozkład częstości alleli (częstość alleli innych niż 9 lub 10 wynosi dla rasy białej ok. 0,003) – spośród tych dwóch alleli

rzadziej występuje allel 9, a jego częstość waha się od 0,1 w populacji fińskiej do 0,35 w populacji włoskiej (w naszych badaniach częstość ta wynosiła odpowiednio: 0,26 w grupie osób chorych i 0,24 w grupie kontrolnej). W związku z tym podkreślić należy możliwość uzyskania fałszywie dodatnich lub ujemnych wyników w przypadku różnic etnicznych pomiędzy badaną grupą a grupą kontrolną. Brak asocjacji badanego polimorfizmu ze schizofrenią nie wyklucza istnienia takiego związku w przypadku innego polimorfizmu genu kodującego DAT. Dla wyjaśnienia tych kwestii konieczne są dalsze badania. Aby definitywnie wykluczyć wpływ badanego polimorfizmu genu DAT na predyspozycję do schizofrenii, potrzebna byłaby grupa o liczebności nawet 1000 osób. Połączenie naszych wyników z wynikami z różnych innych ośrodków pozwoliłoby na przeprowadzenie metaanalizy obejmującej tak dużą grupę badanych. Właśnie metaanaliza genu DRD3, obejmująca 5351 osób, przyniosła wiele cennych informacji i wykazała związek ze schizofrenią w przypadku homozygotycznych genotypów dla tego receptora [26].

### Podsumowanie

W wielu badaniach wykazano istotne znaczenie czynników genetycznych w etiologii schizofrenii. Najbardziej prawdopodobny wydaje się złożony model dziedziczenia schorzenia polegający na łącznym działaniu wielu genów. Badania asocjacyjne dotyczą tzw. genów kandydujących, które kodują receptory neuroprzekazników, transportery neuroprzekazników oraz enzymy uczestniczące w ich metabolizmie. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań asocjacyjnych polimorfizmu VNTR genu kodującego transporter dopaminy (DAT) w schizofrenii. Polimorfizm ten charakteryzuje się różną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR) w 3' – nie ulegającym translacji regionu genu. Wśród osób rasy kaukaskiej motyw ten powtarza się od 3 do 11 razy, przy czym najczęściej (w ponad 90%) występują allele zawierające 9 lub 10 powtórzeń. W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono związku powyższego polimorfizmu ze schizofrenią.

### İnnönnäçl rññöçröçç élçáo d'îççêîdöççêê VNÑR älr DAT ç řçîödlîçlé

#### Niäldçrîçl

Äi êiäçö çnnêläärîç' ö d'îççrîî nòulññäliîl çîr-îlîçl äliîñç+îñçö öreñîdiä ä yñçîçîäçç řçîödlîçç. İrçäîêlî d'ärräîd'îäiäîé, d'î-äçäçêîçö, 'äê'îññ' nêîçîr' êiäîü ïññêläärîç' çrâîêläärîç', nñññ' üçç îr niäelññîé äîennäçç êiäçö äliîä. Rññöçrñçäiüî çnnêläärîç' îñññ' nñ' ç n.î çrîäçäçdö-üçö äliîä, çîñîdül çîäçdöîñ dlöîd'ñîdú îledîd'ldlärñ+ñçîä, ñdrîñd'îdñîdú îledîd'ldlärñ+ççîä, î nreçl ýîççü, ö+rññäöîüçl ä çö êlñrâîççççl. Ä îrññî' üle d'râîñl d'dlänñrâêliü dîçöüñrñü çnnêläärîçé rññöçrñçäiüö d'îççêîdöççêîä VNÑR, çîäçdöîüîäî älr ñdrîñîdñîd äîd'îççîr / DAT / d'dç řçîödlîçç. Ýññ d'îççêîdöççç ördççñldçççdöîññ' d'rççç+îüç çîçç+îññäîé d'îäñîdlîçé ñrîäîçr / VNÑR / ä 3-ö îl d'îääläçrîüçöñ' ñdrîñé' öçç d'rêîrîö älr. Ndläç îrñlêlîç' Eřäçççr yñç êîñçäü d'îäñîd'îññ' îñ 3 äî 11 d'rç, d'dç+îçç +rîl äñlâî (ä äîêlî 90%) d'dçñöñññäöîñ rêêlêl, niäldçrîçl 9 ççç 10 d'îäñîdlîçé. Ä d'diäläliüö çnnêläärîç' ö îl îñçl+îññ ää çç öçççrîîñîä d'îççêîdöççççr ñ řçîödlîçlé.

### Mangel an Assoziation zwischen dem VNTR – Polymorphismus des DAT – Gens

## und der Schizophrenie

### Zusammenfassung

In vielen Forschungen zeigte man auf eine erhebliche Bedeutung von genetischen Faktoren in der Ätiologie der Schizophrenie. Am wahrscheinlichsten scheint das zusammengesetzte Modell der Vererbung der Erkrankung zu sein, dass auf der gesamten Wirkung vieler Genen beruht. Die assoziative Forschungen betreffen sog. kandidierende Genen, die die Neurotransmitterrezeptoren, Neurotransmittertransporter und am Metabolismus beteiligte Enzyme kodieren. In der vorliegenden Arbeit besprach man die Ergebnisse der assoziativen Forschungen an dem VNTR Polymorphismus des Genen, das Dopamintransporter (DAT) in der Schizophrenie kodiert. Dieser Polymorphismus charakterisiert sich mit unterschiedlicher Zahl der Tandemwiederholungen (VNTR) in der 3' Translation nicht unterliegenden Genengegend. Unter den Personen der kaukasischen Rasse wiederholen sich diese Motive von 3 bis 11 mal, wobei am häufigsten treten Allelen auf, die 9 oder 10 Wiederholungen enthalten. In der durchgeführten Forschungen stellte man keinen Zusammenhang zwischen dem obigen Polymorphismus und der Schizophrenie fest.

### Le manque d'association du polymorphisme VNTR du gène DAT et la schizophrénie

#### Résumé

Plusieurs recherches présentent la grande importance des facteurs génétiques dans l'étiologie de schizophrénie. Le modèle complexe de l'héritage de maladie consistant à l'interaction des plusieurs gènes semble être le plus probable. Les recherches associatives touchent les gènes «candidats», qui codent les récepteurs des neurotransmetteurs, les transporteurs des neurotransmetteurs et les enzymes participant à leur métabolisme. Ce travail présente les recherches associatives du polymorphisme VNTR du gène DAT dans la schizophrénie. Ce polymorphisme se caractérise par le nombre différent des répétitions de tandem (VNTR) dans la région 3-ième (ne subissant la translation) du gène. Dans la race caucasienne ces motifs se répètent 3–11 fois et le plus souvent (90%) ce sont les allèles embrassant 9 ou 10 répétitions. Les recherches en question ne constatent pas d'association du polymorphisme décrit avec la schizophrénie.

#### Piśmiennictwo

- 1 Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. *Genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort: A population-based modeling study*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55: 67.
- 2 Tienari P, Wynne LC, Moring J, Laksy K, Nieminen P, Sorri A, Lahti I, Wahlberg KE, Naarala M, Kurki-Suonio K, Saarento O, Koistinen P, Tarvainen T, Hakko H, Miettunen J. *Finnish adoptive family study: sample selection and adoptee DSM-III-R diagnoses*. Acta Psychiatr. Scand. 2000, 101(6): 433–443.
- 3 McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. *Genetic basis of schizophrenia*. Lancet 1995; 346: 678–682.
- 4 Asherson P, Mant R, McGuffin P: Rozdz. 14. W: Hirsch SR, Weinberg DR, red. *Schizofrenia*. Cambridge (Great Britain): Blackwell Science Ltd; 1995, s. 253–274.
- 5 Zawilska J.: Rozdz. 4. W: Nowak J, Zawilska J, red. *Receptory. Struktura, charakterystyka, funkcje*. Warszawa: PWN; 1997.
- 6 Wolfarth S, Ossowska K. *Farmakologia leków przeciwpsychotycznych*. W: Bijak M, Lasoń W, red. *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro*. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2000.
- 7 Grünhage F, Schulze TG, Muller DJ, Lanczik M, Franzeck E, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Knapp M, Cichon S, Maier W, Reitschel M, Propping P, Nothen MM. *Systematic screening for*

- DNA sequence variation in the coding region of the human dopamine transporter gene (DAT1)*. Mol. Psychiatry 2000; 5: 275–282.
8. Frazer A, Gerhardt GA, Daws LC. *New views of biogenic amine transporter function: implications for neuropsychopharmacology*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 1999; 2: 305–320.
  9. Vandenbergh DJ, Thompson MD, Cook EH, Bendahhou E, Nguyen T, Krasowski MD, Zarabian D, Comings D, Sellers EM, Tyndale RF, George SR, O'Dowd, Uhl GR. *Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations*. Mol. Psychiatry 2000; 5: 283–292.
  10. Persico AM, Macciardi F. *Genotypic association between dopamine transporter gene polymorphisms and schizophrenia*. Am. J. Med. Genet. 1997; 74: 53–57.
  11. Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. *The dopamine transporter: A crucial component regulating dopamine transmission*. Mov. Disorders 1997; 12/5: 629–633.
  12. Cook EHJ, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE i in. *Association of attention-defect disorder and the dopamine transporter gene*. Am. J. Hum. Genet. 1995; 56: 993–998.
  13. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M. *Confirmation of association between deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism*. Mol. Psychiatry 1997; 2: 311–313.
  14. Waldman I, Rowe D, Abramowitz A, Kozel S, Mohr J, Sherman S, Cleveland H, Sanders M, Gard J, Stever C. *Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity*. Am. J. Hum. Genet. 1998; 63: 1767–1776.
  15. Comings DE, Wu S, Chui C, Ring RH, Gade R, Ahn C i in. *Polygenetic inheritance of Tourette's syndrome, stuttering, attention defect hyperactivity, conduct and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes-DRD2, DBH, and DAT1*. Am. J. Med. Genet. 1996; 67: 264–288.
  16. Gelernter J, Goldman D, Risch N. *Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia*. Neuropsychopharmacol. 1994; 11: 195–200.
  17. Samochowiec J. *Molekularno-biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej*. Rozprawa habilitacyjna. Aachen: Shaker Verlag; 1999, s. 146.
  18. Joover R, Toulouse A, Benkelfat C, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, Turecki G, Rouleau GA. *DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study*. J. Psychiatr Res. 2000; 34: 285–291.
  19. Li T, Yang L, Wiese C, Xu CT, Zeng Z, Giros B, Caron MG, Moises HW, Liu X. *No association between alleles or genotypes at the dopamine transporter gene and schizophrenia*. Psychiatry Res. 1994; 52: 17–23.
  20. Persico AM, Catalano M. *Lack of association between dopamine transporter gene polymorphisms and delusional disorder*. Am. J. Med. Genet. 1998; 81: 163–165.
  21. Ueno S, Nakamura M, Mikami M, Kondoh K, Ishiguro H, Arinami T, Komiyama T, Mitsushio H, Sano A, Tanabe H. *Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the sygnificant association with alcoholizm*. Mol. Psychiatry 1999; 4: 552–557.
  22. *American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
  23. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JW. *User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – Research Version (SCID-I, Version 2.0, February 1996 FINAL Version)*.
  24. Miller SA, Dykes D, Plesky HF. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucleic Acids Res. 1988; 16: 1215.

25. Vandenberg DJ, Persico A, Hawkins A, Griffin GA, Li X. *Human dopamine transporter gene maps to chromosome 5 and displays a VNTR*. Genomics 1992; 14: 1866–1868.
26. Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis CN, Papadimitriou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Owen MJ i in. *A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia*. Mol Psychiatry 1998; 3 (2):141–149.

Otrzymano: 27.03.2001

Zrecenzowano: 26.10.2001

Przyjęto do druku: 28.12.2001

Adres: Joanna Hauser  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Akademii Medycznej w Poznaniu  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33  
e-mail: [j.hauser@wp.pl](mailto:j.hauser@wp.pl)