

Brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem insercyjno- -delecyjnym promotorowego odcinka genu transportera serotoniny a schizofrenią

Lack of association between the insertion/deletion polymorphism in the serotonin transporter gene and schizophrenia

Paweł Kapelski¹, Joanna Hauser^{1,2}, Monika Dmitrzak-Węglarz²,
Maria Skibińska², Agnieszka Słopień³, Magdalena Kaczmarekiewicz-
-Fass¹, Aleksandra Rajewska¹, Karolina Gattner¹, Piotr M. Czerski²

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. K. Rybakowski

² Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

³ Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Rajewski

Summary

Aim. The authors analyzed the association between polymorphism of serotonin transporter gene and schizophrenia. This polymorphism is characterised by a 44-bp insertion or deletion in the promoter region of the gene which influences its transcriptional activity.

Method. 349 not related patients with paranoid schizophrenia were included in this study. Using the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders) a consensus diagnosis, according to the DSM-IV criteria was made by two independent psychiatrists for each patient. The control group consisted of 372 persons who have not been examined by psychiatrists. Genomic DNA was extracted from whole blood leukocytes using a salting out method. The polymorphism was amplified by the polymerase chain reaction (PCR). We received two products of PCR: 406 base pairs (short allele) and 450 base pairs (long allele).

Results. We analyzed genotypes and alleles of the 5-HTTLPR polymorphism in the group of patients and in the control group. We also divided our sample according to their gender and early onset of schizophrenia. The analysis did not show any significant differences between the studied groups.

Conclusions. In the present study no association between 5-HTTLPR polymorphism and schizophrenia was found.

Słowa klucze: schizofrenia, genetyka, transporter serotoniny

Key words: schizophrenia, genetics, serotonin transporter

Wstęp

Od wielu lat w etiologii schizofrenii wskazuje się na istotne znaczenie czynników dziedzicznych. Wyniki badań rodzinnych, a szczególnie badania bliźniąt monozygotycznych i adopcyjne, wskazują, że ryzyko zachorowania zależy od stopnia pokrewieństwa (podobieństwa materiału genetycznego) z osobą chorą i najwyższe jest w przypadku bliźniąt monozygotycznych (współwystępowanie w 46% przypadków). Współwystępowanie schizofrenii u bliźniąt dzygotycznych 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 patogenezie schizofrenii kluczową rolę, obok zwiększonego przekąźnictwa dopaminergicznego, przypisuje się przekąźnictwu serotonergicznemu. Uważa się, że w szczególności w powstawaniu objawów negatywnych w schizofrenii uczestniczą, oprócz dopaminy, inne układy neuroprzekąźnikowe, np. układ serotoninowy [4]. Serotoninową koncepcję schizofrenii potwierdzają badania farmakologiczne. Działanie terapeutyczne leków neuroleptycznych nowej generacji związane jest między innymi z blokadą receptorów serotoninowych, która ma wpływ modulujący na przekąźnictwo dopaminergiczne [5]. Za teorią tą przemawia także serotonergiczny mechanizm działania środków halucynogennych, takich jak dietylamid kwasu lizergowego (LSD) pobudzający receptory serotoninowe typu 5-HT-2 [6]. W badaniach wykazano również, że inny agonista receptorów serotoninowych – m-chlorofenylpiperazyna (mCPP) może powodować wystąpienie psychozy u pacjentów chorych na schizofrenię [7].

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego osób chorujących na schizofrenię, z obciążonym wywiadem rodzinnym, stwierdzono podwyższony poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) [8].

W badaniach post mortem wykazano zmniejszoną liczbę miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny w mózgach osób chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi [9]. Hernandez i Sokolov [10] stwierdzili wzrost poziomu mRNA transportera serotoniny w korze czołowej u pacjentów ze schizofrenią oraz jego spadek w okolicy skroniowej w porównaniu z grupą kontrolną.

Powyższe dane wskazują, że transporter serotoniny (SERT) może odgrywać znaczącą rolę w patogenezie schizofrenii, a gen kodujący go może być jednym z tzw. genów kandydujących w schizofrenii. Transporter serotoniny (SERT) należy do neuronalnych, błonowych transporterów Na^+ i Cl^- zależnych i odpowiada za wychwyt zwrotny serotoniny z przestrzeni synaptycznej [11, 12]. Białko SERT zbudowane jest z 630 aminokwasów, które tworzą 12 zakotwiczonych w błonie domen, N- i C-

końców zlokalizowanych wewnątrzkomórkowo i długiej zewnątrzkomórkowej pętli z miejscami glikozylacji [13].

Gen kodujący SERT znajduje się na chromosomie 17q11.1-17q12 [10]. Opisano kilka typów polimorfizmu tego genu. Jeden z nich opisany jako polimorfizm insercyjno-delecyjny promotowego odcinka genu transportera serotoniny – 5-HTTLPR (serotonin transporter linked polymorphic region), zlokalizowany jest około tysiąca par zasad przed miejscem inicjacji transkrypcji [14]. Polimorfizm ten charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad (pz). Ten funkcjonalny polimorfizm jest związany ze zróżnicowaną aktywnością transkrypcyjną genu. Allel z insercją 44pz (allel „long” – allel l) charakteryzuje się ponad dwukrotnie większą aktywnością transkrypcyjną niż allel z delecją 44 pz (allel „short” – allel s) [14–17].

Większość badań asocjacyjnych polimorfizmu 5-HTTLPR w schizofrenii jest negatywnych [7, 18–21]. W 2000 r. Shcherbatykh i wsp. [22], badając populację rosyjską, wykazali asocjację pomiędzy allelem l a występowaniem schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych. Również Kaiser i wsp. [23] w 2001 r. stwierdzili znacznie częstsze występowanie allelu l u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym w porównaniu z grupą kontrolną. W 2003 r. Zainullina i wsp. [24] stwierdzili w populacji rosyjskiej związek pomiędzy genotypem l/l a schizofrenią.

Opisany polimorfizm badano również w innych zaburzeniach psychicznych, takich jak zaburzenia afektywne, lękowe, osobowości oraz odżywiania się. Szczególnie w badaniach w chorobach afektywnych wielu autorów wskazuje na związek allelu s z chorobą [25–27]. Wyniki badań związku polimorfizmu 5-HTTLPR z cechami osobowości są często sprzeczne. Lesch i wsp. [17] w 1996 r. stwierdzili wyższy poziom cech neurotycznych u zdrowych osób z genotypami s/s i l/s. Natomiast Samochowiec i wsp. [28] w 2001 r., badając zdrowych ochotników za pomocą skali TCI (skala cech temperamentu i charakteru), zaobserwowali niższy poziom lęku u osób z genotypami s/s i l/s. Nieliczne badania polimorfizmu 5-HTTLPR u pacjentów z jądłowstrętem psychicznym nie wykazały istotnych statystycznie różnic [29].

Material

W badaniu wzięło udział 349 nie spokrewnionych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (195 mężczyzn i 154 kobiety), średnia wieku – 31,81 lat (SD = 11,727), spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV [30]. Pacjenci byli rekrutowani z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu. Stan psychiczny chorych oceniany był przez 2 lekarzy psychiatrów z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu w oparciu o ustrukturalizowany wywiad [31] dotyczący zaburzeń I osi DSM-IV. Grupa kontrolna liczyła 372 osoby (146 mężczyzn i 226 kobiet) – niebadane psychiatrycznie, średnia wieku – 40,86 lat (SD = 11,200). 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 udzielili 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.

Metoda

Genomowy DNA został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania [32]. Badany polimorfizm 5-HTTLPR charakteryzuje się insercją/delecją 44 par zasad w promotorowym regionie genu, zawierającym powtórzone motywy o wielkości 6–8 par zasad. Analizy dokonano metodą PCR-VNTR. Amplifikacji metodą PCR poddano 5'UTR genu przy użyciu starterów opisanych przez Stoltenberg i wsp. [33]. Reakcję PCR przeprowadzono w mieszaninie reakcyjnej o objętości 25 μ l, która zawierała: 250 ng genomowego DNA; 0,5 μ M startery; 150 μ M dATP, 150 μ M dCTP, 150 μ M dTTP, 75 μ M dGTP, 75 μ M 7'-deaza-dGTP; 1,5 mM $MgCl_2$; 75 mM Tris-HCl, 20 mM $(NH_4)_2SO_4$; 0,01 Tween 20; 7,5% DMSO, 0,5 U polimerazy Taq. Zastosowano następujący profil termiczny reakcji PCR: wstępna denaturacja przez 2,5 min. w 95°C; 8 cykli obejmujących: 30 s w 94°C, 30 s w 65°C, 45 s w 72°C; 31 cykli obejmujących: 30 s w 94°C, 30 s w 61°C, 45 s w 72°C; końcowa elongacja – 7 min. w 72°C. Produkt reakcji PCR w ilości 5 μ l rozdzielono w 2,5% żelu agarozowym z bromkiem etydydy w stężeniu docelowym 0,25 μ g/ml żelu. Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego w obecności markerów mas DNA określono genotypy. Uzyskano produkty PCR o wielkości 406 par zasad (allel short) lub 450 par zasad (allel long).

Do obliczeń statystycznych użyto programu SPSS. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona oraz testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. Rozkład genotypów w analizowanych grupach jest zgodny z prawem równowagi Hardy'ego–Weinberga (dla grupy kontrolnej $p = 0,46$; dla grupy chorych na schizofrenię $p = 0,53$). Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego–Weinberga analizowano, używając testu χ^2 Pearsona. Analiza mocy badań asocjacyjnych została wykonana z wykorzystaniem serwisu internetowego Katedry Statystyki Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles, dostępnego pod adresem: <http://calculators.stat.ucla.edu/powercalc/>

Wyniki

Analizowano liczebność poszczególnych genotypów oraz alleli polimorfizmu 5-HTTLPR. Analizę przeprowadzono w grupie pacjentów oraz w grupie kontrolnej, a także w podgrupach uwzględniających podział badanych według płci oraz wczesnego (do 18 r. ż.) początku choroby.

Częstość występowania genotypów s/s, s/l i l/l nie różniła się istotnie statystycznie w grupie osób chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną ($\chi^2 = 1,013$; $p = 0,603$; $df = 2$). 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: $\chi^2 = 0,438$; $p = 0,803$; $df = 2$, u kobiet: $\chi^2 = 0,759$; $p = 0,684$; $df = 2$). Liczebność poszczególnych genotypów u pacjentów z wczesnym początkiem choroby w porównaniu z grupą kontrolną także nie różniła się istotnie statystycznie ($\chi^2 = 0,013$; $p = 0,994$; $df = 2$) – tabela 1.

Tabela 1

**Liczebność – w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej
– genotypów 5-HTTLPR (w nawiasie w procentach)**

grupa	n	s/s	s/l	l/l	Chi ² df = 2	p
pacjenci	349	46 (13,2%)	154 (44,1%)	149 (42,7%)	1,013	0,603
pacjenci o wczesnym początku choroby	68	8 (11,8%)	33 (48,5%)	27 (39,7%)	0,013	0,994
grupa kontrolna	372	45 (12,1%)	178 (47,8%)	149 (40,1%)		
mężczyźni – pacjenci	195	30 (15,4%)	86 (44,1%)	79 (40,5%)	0,438	0,803
mężczyźni – grupa kontrolna	146	24 (16,4%)	68 (46,6%)	54 (37,0%)		
kobiety – pacjentki	154	16 (10,4%)	68 (44,2%)	70 (45,5%)	0,759	0,684
kobiety – grupa kontrolna	226	21 (9,3%)	110 (48,7%)	95 (42,0%)		

Test Chi² Pearsona

Analiza częstości występowania badanych alleli (s, l) w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p = 0,783$). Podobna analiza w grupach wyszczególnionych na podstawie płci także nie wykazała znamienych statystycznie różnic (u mężczyzn: $p = 0,578$; u kobiet: $p = 0,754$). Liczebności poszczególnych alleli u pacjentów z wczesnym początkiem choroby w porównaniu z grupą kontrolną również nie różniła się istotnie statystycznie ($p = 1,000$) – tabela 2.

Tabela 2

**Częstość występowania w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej
alleli 5-HTTLPR (w nawiasie w procentach)**

grupa	n	allel s	allel l	p
pacjenci	698	246 (35,2%)	452 (64,8%)	0,783
pacjenci o wczesnym początku choroby	136	49 (36,0%)	87 (64,0%)	1,000
grupa kontrolna	744	268 (36,0%)	476 (64,0%)	
mężczyźni – pacjenci	390	146 (37,4%)	244 (62,6%)	0,578
mężczyźni – grupa kontrolna	292	116 (39,7%)	176 (60,3%)	
kobiety – pacjentki	308	100 (32,5%)	208 (67,5%)	0,754
kobiety – grupa kontrolna	452	152 (33,6%)	300 (66,4%)	

Test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera

Moc testów statystycznych wyliczona dla analizowanych grup przy ryzyku względnym 1,5 i poziomie istotności 0,05 wynosi 76%.

Omówienie wyników

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 oraz wieku początku choroby.

Shcherbatykh i wsp. [22] oraz Zainullina i wsp. [24], badając populację rosyjską, wykazali asocjację pomiędzy występowaniem schizofrenii a odpowiednio allelem l oraz genotypem l/l. W 2005 r. Dubertret i wsp. [34], badając chorych na schizofrenię i ich rodziny, stwierdzili częstsze przekazywanie allelu l przez rodziców ich chorym potomkom. Inne badania nie wykazały zależności między polimorfizmem 5-HTTLPR a predyspozycją do schizofrenii [7, 18–21].

Część autorów, badając polimorfizm 5-HTTLPR u chorych na schizofrenię, podzieliła pacjentów na podgrupy w zależności od prezentowanych objawów, aby ograniczyć heterogenność kliniczną badanych grup. W 1998 r. Malhotra i wsp. [35], analizując polimorfizm 5-HTTLPR, stwierdzili większą częstość występowania genotypu l/l u pacjentów chorych na schizofrenię ze znacznie większym nasileniem halucynacji, badany za pomocą skali BPRS, którzy przez 4 tygodnie nie przyjmowali neuroleptyków. Natomiast Pae i wsp. [36] w 2003 r. stwierdzili większe nasilenie objawów negatywnych u chorych na schizofrenię z genotypami s/s i s/l. W 2004 r. Golimbet i wsp. [37] wykazali u pacjentów ze schizofrenią asocjację pomiędzy genotypem s/s a znacznie wyższą punktacją w skalach depresji. Natomiast Han i wsp. [38], badając koreańskich mężczyzn chorych na schizofrenię, stwierdzili znacząco większą liczbę epizodów agresji u osób z allelem l. Kilku autorów badało związki polimorfizmu 5-HTTLPR u chorych na schizofrenię, którzy podejmowali próby samobójcze. Bayle i wsp. [39] stwierdzili znacznie częstsze występowanie allelu l u osób ze schizofrenią podejmujących gwałtowne próby samobójcze. Natomiast Chong i wsp. [40], badając chorych na schizofrenię w populacji chińskiej, nie stwierdzili ani asocjacji allelicznej, ani genotypowej pomiędzy polimorfizmem 5-HTTLPR a próbami samobójczymi. Correa i wsp. [41], badając osoby ze schizofrenią oraz z dużą depresją, doszli do wniosku, że szczególnymi czynnikami ryzyka próby samobójczej są takie próby wśród krewnych 1 lub 2 stopnia oraz obecność genotypu l/s lub s/s. Przeprowadzono również badania farmakogenetyczne polimorfizmu 5-HTTLPR u chorych na schizofrenię. W 2000 r. Tsai i wsp. [21], dzieląc chorych na podgrupy w zależności od reakcji na klozapinę, nie wykazali asocjacji ani allelicznej, ani genotypowej. Biorąc pod uwagę wyniki uzyskane w badaniach populacji koreańskiej i chińskiej, warto jednak uwzględnić, że w populacjach tych allele l oraz s polimorfizmu 5-HTTLPR występują w innej częstości niż u rasy kaukaskiej. W jedynych do tej pory badaniach populacji polskiej nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem 5-HTTLPR a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Wykazano jednak, że u chorych na schizofrenię kobiet, homozygotycznych względem allelu s, występuje słabsze nasilenie objawów psychopatologicznych [42].

Fakt, że badane grupy pacjentów nie są wystarczająco liczne oraz homogenne pod względem przebiegu choroby oraz jej objawów, stwarza ryzyko uzyskania fałszywie dodatnich lub ujemnych wyników. Kategorie diagnostyczne obejmują w jednej grupie bardzo heterogennych pacjentów, co znacznie utrudnia uzyskanie obiektywnych

rezultatów. Wiadomo ponadto, że zaburzenia w układzie serotoninowym związane są z różnymi zaburzeniami psychicznymi i mogą prowadzić do wystąpienia różnych objawów. Wydaje się, że wpływ układu serotoninowego na zaburzenia psychiczne być może lepiej analizować w odniesieniu do poszczególnych objawów i ich nasilenia niż w odniesieniu do konkretnych jednostek chorobowych [19].

W schizofrenii najbardziej prawdopodobny wydaje się złożony model dziedziczenia schorzenia, polegający na łącznym działaniu wielu (kilkunastu lub kilkudziesięciu) genów [3]. Brak asocjacji badanego polimorfizmu ze schizofrenią nie wyklucza istnienia takiego związku w przypadku innego polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny. W celu wyjaśnienia tych kwestii konieczne są dalsze badania.

Wnioski

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono związku polimorfizmu 5-HTTLPR ze schizofrenią.

Praca finansowana przez KBN – projekt badawczy KBN 2P05B 00226 „Badania »genów kandydujących« w schizofrenii w aspekcie koncepcji neurorozwojowej choroby”.

Отсутствие ассоциации между инсерционно-делеционным полиморфизмом отрезка гена транспорта серотонина и шизофренией

Содержание

Задание. Проведен анализ связи полиморфизма гена, кодирующего транспорт серотонина с шизофренией. Исследованный полиморфизм характеризуется инсерцией или делецией фрагмента величины 44 пар основ в промоченном районе гена, который связан с дифференцированной активностью транскрипции гена.

Метод. В исследовании приняло участие 349, не связанным родством, пациентов с диагнозом параноидальной шизофрении, исполняющие критерии Международной классификации болезней DSM-IV. Больные обследованы двумя независимыми психиатрами при помощи структурного, клинического анамнеза SCID. Контрольная группа состояла из 372 лиц – без психиатрического обследования. Геномная ДНК изолирована из лейкоцитов периферической крови методом высаливания. Анализ проведен по методу PCR – VNTR. Получены продукты PCR величины 406 пар основ 450 пар основ (allele short) или 450 пар основ (аллел лонг).

Выводы. Проведен анализ численности отдельных генотипов и аллелей полиморфизма 5 – HTTL PR в группе пациентов и контрольной группе. Кроме того, исследования проведены в подгруппах, учитывающих разделение исследованных на пол и ранний (до 18 года жизни) болезненный процесс. Не найдено статистически достоверных различий между исследованными группами. В представленном исследовании не отмечено связи инсерционно-делеционного полиморфизма промоторного отрезка гена транспорта серотонина и шизофренией.

Mangel an Assoziation zwischen dem Insertions/Deletionpolymorphismus des Abschnittes des Serotonintransmittergens und der Schizophrenie

Zusammenfassung

Ziel. Man analysierte den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus des den Serotonintransmitter kodierenden Gens und der Schizophrenie. Der untersuchte Polymorphismus charakterisiert sich mit der Insertion oder Deletion eines Abschnittes der Größe von 44 Paaren

im Promotorregion des Gens und ist mit der differenzierter Transkriptionsaktivität des Gens verbunden.

Methode. An der Studie nahmen 349 nicht verwandte Patienten mit der Diagnose paranoide Schizophrenie teil, die die diagnostischen Kriterien DSM - IV erfüllten und die durch zwei unabhängige Psychiater mit Hilfe eines strukturalisierten klinischen Interviews SCID diagnostiziert wurden. Die Kontrollgruppe zählte 372 Personen - sie wurden psychiatrisch nicht untersucht. Genom-DNA wurde aus den Leukozyten des peripheren Blutes mit der Methode der Aussalzung extrahiert. Die Analyse wurde mit der PCR - VNTR - Methode durchgeführt. Man erzielte die Produkte von der Größe 406 Paare (allel short) oder 450 Paare (allel long).

Ergebnisse. Man analysierte die Anzahl der einzelnen Genotype und Allelen des 5-HTTLPR-Polymorphismus in der Gruppe der Patienten und in der Kontrollgruppe, auch in den Untergruppen, die die Teilung der Untersuchten in Geschlecht und frühen Krankheitsanfang (bis zum 18. Lebensjahr) berücksichtigten. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen gezeigt.

Schlussfolgerungen. In der beschriebenen Studie wurde kein Zusammenhang zwischen dem Insertions /Deletionspolymorphismus des Promotorregions des Gens des Serotonintransmitters und der Schizophrenie festgestellt.

Le manque de l'association du polymorphisme (l'insertion-l'élimination) du gène transporteur de la sérotonine et de la schizophrénie

Résumé

Objectif. Analyser l'association du polymorphisme du gène transporteur de la sérotonine et de la schizophrénie. Ce polymorphisme analysé se caractérise de l'insertion ou de l'élimination du fragment de 44 paires des bases de la région promotrice du gène et il se lie avec l'activité diverse de la transcription du gène.

Méthode. On examine 349 patients non apparentés, souffrant de la schizophrénie (critères diagnostiques de DSM-IV). Ils sont diagnostiqués par deux psychiatres indépendants, à l'aide du questionnaire structuré SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder). Le groupe de contrôle-372 personnes non examinées par les psychiatres. Le DNA génomique est isolé des leucocytes du sang à l'aide de la méthode de la diminution de salage (salting out). Il est analysé à l'aide de la méthode PCR-VNTR. On obtient les produits PCR : 406 paires des bases (short allele) et 450 paires des bases (long allele).

Résultats. On analyse le nombre des allèles des génotypes particuliers et les allèles du polymorphisme 5-HTTLPR des patients et du groupe de contrôle, y compris les sous-échelles du sexe et de l'âge précoce (moins de 18 ans). On ne note pas de différences importantes dans tous ces groupes.

Conclusions. Cet analyse ne trouve pas d'association du polymorphisme (l'insertion-l'élimination) du gène transporteur de la sérotonine et de 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 (1): 67-74.
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. Wolfarth S, Ossowska K. *Farmakologia leków przeciwpsychotycznych.* W: Bijak M, Lasoń W red. *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro.* Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2000, s. 9-26.

5. Kostowski W. *Leki neuroleptyczne*. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996, s. 144–161.
6. Pużyński S, Rybakowski J. *Neurobiologia zaburzeń psychicznych*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom I. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002, s. 151–178.
7. Hranilovic D, Schwab SG, Jernej B, Knapp M, Lerer B, Albus M, Rietschel M, Kanyas K, Borrmann M, Lichtermann D, Maier W, Wildenauer DB. *Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings*. *Mol. Psychiatry* 2000; 5 (1): 91–95.
8. Sedvall GC, Wode-Helgodt B. *Aberrant monoamine metabolite levels in CSF and family history of schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1980; 37: 1113–1116.
9. Joyce J, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE. *Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in limbic system of schizophrenics*. *Neuropsychopharmacol.* 1994; 8: 315–336.
10. Hernandez I, Sokolov BP. *Abnormal expression of serotonin transporter mRNA in the frontal and temporal cortex of schizophrenics*. *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 57–64.
11. Chen K, Yang W, Grimsby J, Shih JC. *The human 5-HT₂ receptor is encoded by a multiple intron-exon gene*. *Brain Res. Molec. Brain Res.* 1992; 14 (1–2): 20–26.
12. Hoyer D, Hannon J, Martin G. *Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors*. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002; 71 (4): 533–535.
13. Ramamoorthy S, Bauman A, Moore K, Han H, Yang-Feng T, Chang A, Ganapathy V, Blakely R. *Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization*. *Proc. Nat. Acad. Sc. USA* 1993; 90: 2542–2546.
14. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*. *J. Neurochem.* 1996; 66 (6): 2621–2624.
15. Heils A, Mossner R, Lesch KP. *The human serotonin transporter gene polymorphism – basic research and clinical implications*. *J. Neural. Transm.* 1997; 104 (10): 1005–1014.
16. Greenberg B, Tolliver T, Huang S, Li Q, Bengel D, Murphy DL. *Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets*. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 88 (1): 83–87.
17. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region*. *Science* 1996; 274 (5292): 1527–1531.
18. Golimbet VE, Shcherbatykh TV, Abramova LI, Kaleda VG, Oleichik IV, Orlova VA, Rogaev EI. *Serotonin transporter gene polymorphism in families with schizophrenia*. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S. S. Korsakova* 2001; 101 (10): 40–41.
19. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. *Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses*. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (1): 95–99.
20. Stöber G, Jatzke S, Heils A, Jungkunz G, Fuchs E, Knapp M, Riederer P, Lesch KP. *Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional insertion/deletion variant in the promoter of the serotonin transporter gene*. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc.* 1998; 248: 82–86.
21. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Song HL, Lai HC, Yang KH. *Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response*. *Schizophr. Res.* 2000; 44 (3): 177–181.
22. Shcherbatykh TV, Golimbet VE, Orlova VA, Kaleda VG. *Polymorphism in the human serotonin transporter gene in endogenous psychoses*. *Genet.* 2000; 36 (12): 1712–1715.
23. Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Uebelhack R, Roots I, Brockmoller J. *Serotonin transporter polymorphisms: no association with*

- response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2001; 6 (2): 179–185.
24. Zainullina AG, Iur'ev EB, Bikbulatova SR, Khusnutdinova EK. Association of the hSERT and SLC6A4 polymorphic markers of the serotonin transporter gene with schizophrenia in different ethnic groups. *Mol. Biol. (Mosk.)* 2003; 37 (4): 601–606.
 25. Bellivier F, Henry C, Szoke A, Schurhoff F, Nosten-Bertrand M, Feingold J, Launay J, Leboyer M, Lapalanche J. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosc. Lett.* 1998; 255 (3): 143–146.
 26. Furlong R, Ho L, Walsh C, Rubinstein J, Jain S, Paykel E, Easton D, Rubinsztein D: Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphism in bipolar and unipolar affective disorders. *Am. J. Med. Genet.* 1998; 81 (1): 58–63.
 27. Hauser J, Leszczyńska A, Samochowiec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chłopocka M, Horodnicki J, Rybakowski JK. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur. Psychiatry* 2003; 18: 129–132.
 28. Samochowiec J, Rybakowski F, Czerski PM, Zakrzewska M, Stępień G, Pełka-Wysiecka J, Horodnicki J, Rybakowski JK, Hauser J. Polymorphisms in the dopamine, serotonin and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the temperament and character inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiol.* 2001; 43 (4): 248–253.
 29. Rybakowski F, Słopeń A, Dmitrzak-Węglarz M, Czerski PM, Rajewski A, Hauser J. The 5-HT2A-1438A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: Association study. *Neuropsychobiol.* 2006; 53: 33–39.
 30. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition.* Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
 31. 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).*
 32. Miller SA, Dykes D, Plesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl. Acids Res.* 1988; 16: 1215.
 33. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114 (2): 230–234.
 34. Dubertret C, Hanoun N, Ades J, Hamon M, Gorwood P. Family-based association study of the 5-HT transporter gene and schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005; 8 (1): 87–92.
 35. Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti C, Clifton A, Breier A, Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 328–332.
 36. Pae CU, Kim JJ, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH, Park HR, Yang S, Serretti A. Polymorphism of the serotonin transporter gene and symptomatic dimensions of schizophrenia in the Korean population. *Neuropsychobiol.* 2003; 47 (4): 182–186.
 37. Golimbet VE, Alfimova MV, Shcherbatykh TV, Abramova LI, Kaleda VG, Rogaev EI. Serotonin transporter polymorphism and depressive-related symptoms in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 126 (1): 1–7.
 38. Han DH, Park DB, Na C, Kee BS, Lee YS. Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphism in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res.* 2004; 129: 29–37.
 39. Bayle FJ, Leroy S, Gourion D, Millet B, Olie JP, Poirier MF, Krebs MO. 5HTTLPR polymorphism in schizophrenic patients: further support for association with violent suicide attempts. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2003; 119 (1): 13–17.

40. Chong SA, Lee WL, Tan CH, Tay AH, Chan AO, Tan EC. *Attempted suicide and polymorphism of the serotonin transporter gene in Chinese patients with schizophrenia*. Psychiatry Res. 2000; 97 (2-3): 101–106.
41. Correa H, Campi-Azevedo AC, De Marco L, Boson W, Viana MM, Guimaraes MM, Costa E, Miranda DM, Romano-Silva MA. *Familial suicide behaviour: association with probands suicide attempt characteristics and 5-HTTLPR polymorphism*. Acta Psychiatr. Scand. 2004; 110: 459–464.
42. Sanak M, Wciórka J. *Polimorfizm regionu promotorowego genu dla transportera serotoniny w schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2004; 13 (4): 331–339.

Adres: Paweł Kapelski
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Akademii Medycznej w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 12.01.2006
Zrecenzowano: 13.02.2006
Przyjęto do druku: 8.05.2006