

Polimorfizm genu *COMT* w zaburzeniach psychicznych

Genetic polymorphism of *COMT* in mental disorders

Aneta Tylec^{1,2}, Marta Stryjecka-Zimmer²,
Katarzyna Kucharska-Pietura³

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

² Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Stryjecka-Zimmer

³ Whitchurch Hospital, Park Road, Cardiff, UK
Kierownik: prof. of psychiatry Michael Owen

Summary

Many neurobiochemical studies show abnormalities within dopaminergic neuropathways, particularly altered dopamine transmission in etiopathogenesis of mental disorders. Evaluation of genes associated with the dopaminergic system include five well known subtypes of dopaminergic receptors, dopamine transporter and enzymes associated with the synthesis and degradation of dopamine, such as tyrosine hydroxylase, dopa decarboxylase, monoamine oxidase (MAO) and catechol *O*-methyltransferase (COMT). None of these genes is 'a pathognomonic factor of schizophrenia onset. In each sequence of the following genes 'a functional polymorphism can occur. The polymorphisms of genes *MAO-A* and *COMT* have been described in relation to various expression or altered activity of these enzymes, their influence on cognitive functions, affective and anxiety disorders, learning disabilities, aggressive behaviour, eating disorders or gender differences.

Słowa klucze: polimorfizm, COMT, dopamina, zaburzenia psychiczne

Key words: polymorphism, COMT, dopamine, mental disorders

Zaburzenia psychiczne, takie jak schizofrenia i choroba afektywna dwubiegunkowa, występują z podobną częstością na całej kuli ziemskiej. Ich patogeneza jest wieloczynnikowa, z różnym udziałem czynników dziedzicznych i nabytych, zależnych od układu nerwowego i innych układów regulujących, oraz od uwarunkowań środowiskowych [1].

Wiele badań neurochemicznych wskazuje na zaburzenie drogi dopaminergicznej, a szczególnie na zmienioną transmisję dopaminy w patofizjologii zaburzeń psychicznych [2]. Badanie genów związanych z układem dopaminergicznym obejmuje badanie pięciu znanych podtypów receptorów dopaminergicznych [3], transportera dopaminy

i enzymów związanych z syntezą i degradacją dopaminy, takich jak: hydroksylaza tyrozyny, dekarboksylaza dopa, oksydaza aminowa (MAO), O-metylotransferaza katecholowa (COMT) [4, 5]. Żaden z tych genów nie jest patognomicznym czynnikiem ryzyka zachorowalności na schizofrenię. Poszukiwanie sprzężeń genetycznych w miejscach genomu wiązanych z podatnością na schizofrenię nie dały dostatecznie przekonujących, ani powtarzalnych, wyników, ale stwierdzono je niemal we wszystkich chromosomach. W ośmiu z nich udało się wykazać lokalizację takiej podatności w tych samych regionach chromosomu co najmniej kilku niezależnym grupom badawczym [1].

Nadaktywność drogi dopaminergicznej w mózgu wiąże się z patofizjologią wielu zaburzeń psychicznych, w szczególności ze schizofrenią i manią [6]. Zaburzona funkcja neuronów dopaminergicznych w okolicy brzuszo-pokrywkowej jest połączona z wystąpieniem schizofrenii, deficytów uwagi, zaburzeń prowadzących do uzależnień i nadaktywności ruchowej [7, 8, 9].

Specyficzność neuronów dopaminergicznych kory przedczołowej

Dopamina jest bardzo istotna dla prawidłowego funkcjonowania grzbietowo-bocznej przedczołowej kory mózgowej człowieka. Wpływa ona silnie na elektryczną aktywność neuronów tej części kory. Stwierdzono, że zarówno zbyt duża, jak i zbyt mała ilość dopaminy osłabia prawidłowe funkcjonowanie kory przedczołowej [10]. Zmniejszenie się ilości dopaminy lub zablokowanie przewodnictwa dopaminergicznego w wyżej wymienionej okolicy (9, 46 pole Brodmanna) powoduje deficyty czynności poznawczych. Dopamina ma szybszy obrót metaboliczny w zakończeniach dopaminergicznych szlaku nakrywkowo-mezokortykalnego w obrębie kory przedczołowej, ciała prążkowego, jądra półleżącego i w przedniej obręczy [11]. Poza tym szczeliny synaptyczne zawierają mniejszą ilość transportera dopaminy, a transporter ten znajduje się w pewnej odległości od miejsca uwalniającego przekaźnik w synapsach. Inaktywacja zewnątrzkomórkowej dopaminy w korze przedczołowej jest częściowo zależna od aktywności COMT [12]. Białko transportujące dopaminę pełni mniej istotną rolę w wychwycie zwrotnym tego neurotransmitera. Natomiast w ciele prążkowym katabolizm katecholaminy jest mniej zależny od COMT, ponieważ w tej okolicy znajduje się duża ilość transportera dopaminy [13]. Od aktywności enzymu COMT zależy 15% całkowitego obrotu metabolicznego dopaminy w prążkowiu i jądrze półleżącym, podczas gdy w korze przedczołowej ponad 60% [14]. Polimorfizm M158V genu *COMT* powoduje zwolnienie katabolizmu dopaminy, co wiąże się z lepszym funkcjonowaniem kory przedczołowej u dorosłych [15]. Przyczyna tej zależności nie jest wyjaśniona [16]. Dzięki tym cechom funkcjonalny polimorfizm genu *COMT* ma większe znaczenie w omawianej okolicy niż w innych regionach mózgu.

Rola O-metylotransferazy katecholowej w zaburzeniach psychicznych

COMT – enzym cytozolowy odkryty przez Axelroda i Tomchicka w 1958 roku – występuje w wielu tkankach i odpowiada za inaktywację noradrenaliny, adrenaliny

i dopaminy. Katalizuje przyłączenie grupy metylowej do pierścienia benzenowego różnych katecholamin, zwykle w trzeciej pozycji. Istnieją dwie formy enzymu kodowane przez ten sam gen: postać rozpuszczalna (S-COMT) i związana z błoną (MB-COMT) [17]. Forma MB-COMT jest najczęściej obecna w mózgowych komórkach nerwowych [18], a formę S-COMT stwierdza się w komórkach wątroby, krwi i nerek [19]. Aktywność COMT jest u kobiet 20–30% mniejsza niż u mężczyzn [20]. Również niższą aktywność COMT stwierdza się w erytrocytach ludzi chorujących na schizofrenię czy psychozy schizofrenopodobne [2, 21]. Zainteresowanie *COMT* jako genem warunkującym pojawienie się zaburzeń psychicznych pojawiło się wraz z odkryciem zespołu podniebieno-sercowo-twarzowego (VCFS) [22]. Zespół ten jest wrodzonym zaburzeniem, polegającym na mikrodelecji w obrębie chromosomu 22q11.2, a charakteryzuje się anomaliami fizycznymi i zwiększoną zapadalnością na zaburzenia psychiczne, w szczególności na schizofrenię, zaburzenia dwubiegunowe i deficyty uwagi [23]. U większości, jeśli nie u wszystkich osób z zespołem VCFS obserwuje się mutację w obrębie genu *COMT* [24].

Lokalizacja genu enzymu inaktywującego katecholaminy

Gen *COMT* znajduje się na chromosomie 22q11.2 i zawiera sześć egzonów [24]. Pierwsze dwa są niekodujące. Ekspresja genu enzymu MB-COMT jest kontrolowana przez promotor, w którego obrębie u pacjentów chorych na schizofrenię stwierdzono zmniejszoną metylację. Pośmiertne badanie tkanki mózgowej płata czołowego wykazało, że hypometylacja *MB-COMT* wiąże się z częstszym występowaniem polimorfizmu Val158Met *COMT* w schizofrenii [25].

Polimorfizm genetyczny *COMT* i jego znaczenie funkcjonalne w schizofrenii

Większość badań polimorfizmu genu *COMT* dotyczy mutacji zmiany sensu tego genu w czwartym egzonie (podstawienie CGTG do CATG). Następstwem tej mutacji jest zastąpienie metioniny waliną w kodonie 108 (*rs165688*) białka S-COMT (Val108-Met) lub w kodonie 158 (Val158Met) białka MB-COMT [23, 26]. Ten polimorfizm ma podstawowe znaczenie w aktywności enzymatycznej COMT we krwi obwodowej i w komórkach wątroby [20]. Homozygotyczność dla wariantu metioniny (COMT^L allele) ma 3–4-krotnie mniejszą aktywność i znacznie wolniej metabolizuje dopaminę niż homozygotyczność dla wariantu waliny (COMT^H allele) [26, 27]. Wyniki badań polimorfizmu genu *COMT* i jego związku z zachorowalnością na schizofrenię są rozbieżne. Znacznie częstsze dziedziczenie allelu Val158 zostało zauważone w badaniach rodzin pacjentów chorych na schizofrenię [27, 28]. Kolejne badanie osób chorych na schizofrenię, u których obserwowano agresywne zachowanie, wskazało na nadmiernie niską aktywność allelu Met158 [29]. Strous i wsp. [2] w swoim badaniu wskazali, że polimorfizm Val158Met genu *COMT* może wpływać na występowanie impulsywnego i agresywnego zachowania u osób chorujących na schizofrenię. Karayiorgou i wsp. [30] nie wykazali powyższej zależności, chociaż zanotowali tendencję homozygot Val158 chorych na schizofrenię do wystąpienia u nich cech zaburzeń obsesyjno-

-kompulsyjnych. Kotler i wsp. [31] w badaniu populacji uzyskali wyniki sugerujące, że allel Met jest powiązany ze schizofrenią. Rybakowski i wsp. [32] badali zależność między nasileniem zaburzeń ruchów gałek ocznych (jeden z najważniejszych neurofizjologicznych markerów schizofrenii) a polimorfizmem Val158Met genu *COMT* u chorych na schizofrenię. Stwierdzili nasilenie fiksacji i ruchu płynnego gałek ocznych u chorych mężczyzn o genotypie Met/Met. Wonodi i wsp. [33] wskazali na związek allelu Val z zaburzeniami spektrum schizofrenicznego [33]. Sazcia i wsp. [34] wykazali, że częstość występowania allelu *COMT-L* i genotypu *COMT-LL* również wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię [34]. Hauser i wsp. [35] nie stwierdzili różnic w zakresie częstości alleli i rozkładu genotypów polimorfizmu Val158Met *COMT* między grupą ludzi chorych na schizofrenię a grupą ludzi zdrowych. Inny rodzaj polimorfizmu genu *COMT* badali Shifman i wsp. [36]. Przedmiotem ich badań był wpływ polimorfizmu kilku pojedynczych nukleotydów (ang. single-nucleotide polymorphism – SNP) w pierwszym intronie *MB-COMT* na wzrost ryzyka zachorowania na schizofrenię i zmianę aktywności enzymu *COMT* w populacji izraelskich Żydów. Stwierdzili zwiększone ryzyko zachorowania na schizofrenię w związku z polimorfizmem SNP *rs165599* i *rs737865*. Bray i wsp. [37] wykazali, że SNPs w pierwszym intronie i regionie 3' wpływają na ekspresję alleli *COMT* i łączą się z większym ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Chen i wsp. [38, 39] w badaniu pośmiertnym tkanki mózgowej nie potwierdzili wyników analizy Braya i wsp. [37]. Mikrodelecje w obrębie chromosomu 22q11 występują istotnie częściej u chorych na schizofrenię i mogą powodować zaburzenia w rozwoju fizycznym i psychicznym [40]. Tybura i wsp. [41] nie znaleźli związku między rozkładem genotypowym *COMT* a występowaniem schizofrenii, a rozkład alleli *COMT* nie wykazywał różnic pomiędzy grupą kontrolną a badaną. Ponadto nie znaleziono związku między określonym genotypem polimorfizmu Val158Met *COMT* a wpływem leczenia przeciwpsychotycznego na wynik uzyskany w PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Scale).

Polimorfizm genetyczny *COMT* i jego znaczenie funkcjonalne w chorobach afektywnych

Kirov i wsp. [42] stwierdzili u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz, w populacji brytyjskiej, częstsze w porównaniu z grupą kontrolną występowanie allelu Met odpowiedzialnego za obniżoną aktywność enzymu *COMT*. Podobne wyniki uzyskali Papolos i wsp. [43] w badaniach pacjentów leczonych z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniach populacji hiszpańskiej nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem alleli genu *COMT* a chorobą afektywną dwubiegunową [44].

Polimorfizm genetyczny *COMT* i jego znaczenie funkcjonalne w zaburzeniach lękowych

Ohara i wsp. [45] nie wykazali różnicy w rozkładzie genotypów ani wpływu polimorfizmu *COMT* na zaburzenia lękowe w populacji cierpiących na zaburzenia

lękowe i zdrowych Japończyków. Arbellet i wsp. [46] nie stwierdzili zależności między polimorfizmem *COMT* a obecnością cechy osobowości – nieśmiałości, czy rozwojem fobii społecznej. Również badania Samochowca i wsp. [47] oraz Hajduk [48] przeprowadzone w populacji polskich pacjentów cierpiących z powodu zaburzeń lękowych, także o charakterze fobii, wykazały brak korelacji między polimorfizmem *COMT* a występowaniem omawianych zaburzeń w grupach: badanej i kontrolnej. Hajduk [48] wskazuje na związek mutacji *COMT* ze wzrostem ryzyka rozwoju uogólnionego lęku, fobii prostej i społecznej, agorafobii oraz z obecnością cech osobowości charakterystycznych dla osób z zaburzeniami lękowymi. Natomiast wyniki badań McGrath i wsp. [49] wykazały dodatnią korelację między polimorfizmem Val158Met *COMT* a rozwojem fobii w populacji badanych kobiet.

Polimorfizm genetyczny *COMT* i jego znaczenie funkcjonalne w zaburzeniach odżywiania się

Badacze izraelscy [50] analizowali związek jadłowstrętu psychicznego (anorexia nervosa, AN) z polimorfizmem Val158Met *COMT*. Wykazali, że homozygoty Val/Val cechowało dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia jadłowstrętu psychicznego. Frish i wsp. [51] uzyskali podobne wyniki. Polscy badacze [52] dodatkowo wykazali częstszą obecność genotypu Val/Val w grupie pacjentek z anoreksją niż z bulimią. Frieling i wsp. [53] stwierdzili, że obecność przynajmniej jednego allelu Met *COMT* może predysponować do wystąpienia objawów zaburzeń odżywiania się albo wiązać się z ryzykiem występowania bardziej ostrych form tych zaburzeń. Badanie polimorfizmu pięciu SNPs *COMT* rodzin (ojców, matek, córek) izraelskich Żydów wykazało, że haplotyp B [COMT-186C-408G-472G(158Val)-ARVCF-659C(220Pro)-524T(175Val)] wiąże się ze wzrostem ryzyka, a haplotyp A [COMT-186T-408C-472A(158Met)-ARVCF-659T(220Leu)-524C(175Ala)] wpływa protekcyjnie na rozwój restrykcyjnego typu AN [54]. Badanie pacjentek i ich rodzin pochodzących z sześciu różnych krajów Europy nie potwierdziło hipotezy, że polimorfizm Val158Met genu *COMT* jest czynnikiem predysponującym do rozwoju AN [55].

Polimorfizm genetyczny *COMT* i jego znaczenie funkcjonalne w uzależnieniu alkoholowym

Z małą aktywnością *COMT* wiąże się zwiększone ryzyko alkoholizmu i większe tygodniowe spożycie alkoholu [40]. Henderson i wsp. [50] nie stwierdzili związku między polimorfizmem genu *COMT* a nadużywaniem alkoholu, zaburzeniami lękowymi i depresją u przedstawicieli rasy kaukaskiej. Takie same wyniki badań uzyskali Russ i wsp. [56] oraz Pełka-Wysiecka i wsp. (2004) [57].

Wpływ polimorfizmu Met158Val *COMT* na funkcje poznawcze

Egan i wsp. [15] badali wpływ polimorfizmu genu *COMT* na fizjologię mózgu i funkcje poznawcze, porównując grupę osób chorych na schizofrenię i ich rodzeństwo

z kontrolną grupą zdrowych osobników. Wykazali dodatnią korelację między niską aktywnością allelu Met genu *COMT* a lepszym wykonaniem testu neuropsychologicznego oceniającego funkcje poznawcze. Wyniki tego badania wskazują, że wysokie stężenie dopaminy u osób z genotypem Met/Met ma wpływ na lepsze funkcjonowanie poznawcze. Rosa i wsp. [58] badali znaczenie funkcjonalnego polimorfizmu genu *COMT* na płynność wykonywania zadań oceniających funkcje kognitywne i na wzrost ryzyka wystąpienia schizofrenii u rodzeństwa, z którego jedno było leczone z powodu schizofrenii. Potwierdzono wpływ analizowanego polimorfizmu na funkcje poznawcze u ludzi zdrowych. Nie wykazano jednak wpływu na wzrost ryzyka rozwoju schizofrenii. Rybakowski i wsp. [59] badali zaburzenia funkcji poznawczych za pomocą testu Wisconsin (The Wisconsin Card Sorting Test – WCST) u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. Pacjenci o genotypie Val/Val uzyskali lepsze wyniki testu WCST-P (WCST – Perseverative to odmiana testu WCST wykazująca liczbę popełnionych przez pacjenta błędów perseweracji), a pacjentki o genotypie Val/Val miały gorsze wyniki testu WCST-NP (WCST – Non-Perseverative, odmiana testu WCST wykazująca liczbę błędów o typie nieperseweracji).

Polimorfizm genu *COMT* a dymorfizm płciowy

Wśród wielu badań analizujących wpływ polimorfizmu genów omawianych enzymów na choroby psychiczne godne uwagi są te, które donoszą o dymorfizmie płciowym, zarówno w schizofrenii, jak i w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych [60]. Wykazano dodatnią korelację między obecnością wariantu Val158Met genu *COMT* a zachowaniem agresywnym u osób chorych na schizofrenię, które było bardziej widoczne u badanych mężczyzn niż u kobiet [24, 31]. Rybakowski i wsp. [32] we wspomnianym wyżej badaniu zależności między nasileniem zaburzeń ruchów gałek ocznych a polimorfizmem Val158Met genu *COMT* wskazali na różnice w biologicznej roli *COMT* w mózgu w zależności od płci. Nie stwierdzono nasilenia zaburzeń ruchów gałek ocznych u kobiet leczonych z powodu schizofrenii. Sazcia i wsp. [34] wykazali, że częstość występowania allelu *COMT-L* jest znacząco większa u kobiet leczonych z powodu schizofrenii. Inni badacze opisali występowanie polimorfizmu SNP *rs165599* *COMT* przede wszystkim u kobiet, a SNP *rs737865* u obu płci badanej populacji [36]. Badania na zwierzętach również potwierdzają istnienie dymorfizmu płciowego dla tych genów. W mysim modelu *COMT* wykazano osłabienie emocjonalnej reaktywności u osobników żeńskich [19, 61]. Przypuszcza się, że estrogeny są odpowiedzialne za występowanie zależności między *COMT* a dymorfizmem płciowym. Hormony te regulują transkrypcję omawianego enzymu [62].

Podsumowanie

Niewątpliwie genetyczna różnorodność enzymu *COMT* wywiera istotny wpływ na funkcjonowanie przedczołowej kory mózgowej. Gen *COMT* jest ważnym i ciągle badanym genem ze względu na jego udział w patogenezie schizofrenii, katabolizmie monoaminowych neurotransmiterów i lokalizację w chromosomach. Badany jest

genom osób leczonych z powodu schizofrenii, ich rodzeństwa i rodzin. Niestety, wyniki badań polimorfizmów genów enzymów degradujących katecholaminy często są rozbieżne, a związek mutacji *COMT* z ryzykiem rozwoju schizofrenii jest nadal kwestionowany [19].

Wielkie nadzieje na wyjaśnienie genetycznego podłoża zaburzeń psychicznych pokładane są w genetyce molekularnej, a uwaga badaczy ludzkiego genomu kierowana jest na analizę wielu genów [1].

Полиморфизм гена COMT при психических нарушениях

Содержание

Многие нейрохимические исследования указывают на нарушение допаминоэргического пути, а особенно, измененную трансмиссию допамина в этиопатогенезе психических нарушений. Исследование генов, связанных с допаминоэргической системой, охватывает исследование пяти известных подтипов допаминоэргических рецепторов, транспорта допамина и энзимов, связанных с синтезом и деградации допамина. К ним относятся: гидроксилаза тирозина, декарбоксилаза допа, оксидаза MAO, 0-катехоловая метилтрансфераза (*COMT*). Ни один из этих генов не является патогномичным фактором риска заболеваемости шизофренией. Однако же, описаны полиморфизмы гена *COMT*, соединенные с различной экспрессией или изменением активности этих энзимов и с их влиянием на функции мышления, аффективные нарушения и фобии. Тоже может относиться и к таким нарушениям как умственное развитие, агрессивное поведение, нарушения питания или же половой дисморфизм.

Polymorphismus des COMT-Genes in psychischen Störungen

Zusammenfassung

Viele neurochemische Untersuchungen zeigen auf die Störungen des dopaminergen Systems, und besonders auf die geänderte dopaminerge Übertragung in der Ätiopathogenese der psychischen Störungen. Die Studien an den Genen, die mit dem dopaminergen System verbunden sind, umfassen die Untersuchungen von fünf bekannten Subtypen der dopaminergen Rezeptoren, Dopamintransporters und Enzyme, die mit der Synthese und Degradation von Dopamin verbunden sind, solchen wie: Tyrosinhydroxylase, Dopa - decarboxylase, Aminooxydase (MAO), Katechol - O -Methyltransferase (*COMT*). Keiner von diesen Genen ist der pathognomische Risikofaktor für Schizophrenie. Man beschrieb aber die Polymorphismen des *COMT*-Genes, die mit differenter Expression oder Änderung der Aktivität dieser Enzyme, mit ihrem Einfluss auf die kognitiven Funktionen, affektive Störungen, Angststörungen, Störungen der mentalen Entwicklung, aggressivem Verhalten, Ess -Störungen oder Geschlechtsdysmorphismus verbunden sind.

Le polymorphisme du gène COMT dans les troubles mentaux

Résumé

Plusieurs études neurobiochimiques analysent les anomalies de la voie dopaminergique et surtout la transmission changée de dopamine dans l'étiopathogénie des troubles mentaux. L'examen des gènes liés avec le système dopaminergique contient cinq subtypes des récepteurs dopaminergiques, transporteurs de dopamine et des enzymes liés avec la synthèse et la dégradation de dopamine tels que : hydroxylase de tyrosine, decarboxylase de dopa, oxydase monoamine (MAO), O-methyltransferase de catechol (*COMT*). Aucun de ces gènes ne constitue de facteur pathognomonique du risque de la schizophrénie. Pourtant on décrit les polymorphismes fonctionnels du gène *COMT* liés avec : expression variée, changement d'activité, leur influence sur les fonctions cognitives, troubles affectifs

et anxieux, troubles du développement mental, comportement agressif, troubles d'alimentation ou dimorphisme sexuel.

Piśmiennictwo

1. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. *Psychiatria*. Wrocław: Urban & Partner; 2002.
2. Strous RD, Bark N, Woerner M, Lachman H. *Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia*. Brief Reports. Biol. Psychiatry 1997; 41: 493–495.
3. Kojima H, Ohmori O, Shinkai T, Terao T, Suzuki T, Abe K. *Dopamine D1 receptor gene polymorphism and schizophrenia in Japan*. Am. J. Med. Genet. 1999; 88: 116–119.
4. Kunugi H, Kawada Y, Hattori M, Ueki A, Otsuka M, Nanko S. *Association study of structural mutations of the tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia and Parkinson's disease*. Am. J. Med. Genet. 1998; 81: 131–133.
5. Glatt S, Faraone S, Tsuang M. *Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: Meta-analysis of case-control and family-based studies*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 469–476.
6. Gijssman H, Scarnà A, Harmer C, McTavish S i in. *A dose-finding study on the effects of branch chain amino acids on surrogate markers of brain dopamine function*. Psychopharmacol. 2002; 160: 192–197.
7. Bonci A, Bernardi G, Grillner P, Mercuri N. *The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction?* Trends Pharmacol. Sc. 2003; 24: 172–177.
8. Viggiano D, Vallone D, Ruocco L, Sadile A. *Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder*. Neurosc. Biobehav. Rev. 2003; 27: 683–689.
9. Grimm J, Mueller A, Hefti F, Rosenthal A. *Molecular basis for catecholaminergic neuron diversity*. Neurosc. 2004; 38: 13891–13896.
10. Arnstern AF. *Catecholamine regulation of the prefrontal cortex*. J. Psychopharmacol. 1997; 11: 151–162.
11. Carr DB, Sesack SR. *Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons*. J. Neurosc. 2000; 20: 3864–3873.
12. Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI. *Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter*. J. Neurosc. 1998; 18: 2697–2708.
13. Garriss PA, Wrightman RM. *Different kinetics govern dopaminergic transmission in the amygdala, prefrontal cortex, and striatum: an in vivo voltametric study*. J. Neurosc. 1994; 14: 442–446.
14. Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. *3-Methoxytryramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model*. J. Neurochem. 1994; 63: 972–979.
15. Egan M, Goldberg T, Kolachana B i in. *Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2001; 98: 6917–6922.
16. Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L. *Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 125–132.
17. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. *Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters*. Eur. J. Biochem. 1994; 223: 1049–1059.

18. Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J i in. *Catechol O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia*. *Neuropsychopharmacol.* 2003; 28: 1521–1530.
19. Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G i in. *Schizophrenia and functional polymorphism in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis*. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 491–496.
20. Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R. *Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 48: 381–389.
21. Philippu C, Hoo JJ, Milech U i in. *Catechol-O-methyltransferase activity of erythrocytes in patients with endogenous psychosis*. *Psychiatry Res.* 1981; 4: 139–146.
22. Kerage F, Bovier J, Tissot R. *The decrease of erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in depressed patients and its diagnostic significance*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; 76: 303–308.
23. Lindsay E, Goldberg R, Jurecic V. *Velo-cardio-facial syndrome: frequency and extent of 22q11 deletions*. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 57: 514–522.
24. Lachmann HM, Morrow B, Shprintzen R, Veit S, Parsia S i in. *Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome*. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 67: 468–472.
25. Grossman M, Emanuel B, Budarf M. *Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2*. *Genomics* 1992; 12: 822–825.
26. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I i in. *Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme*. *Biochem.* 1995; 34: 4202–4210.
27. Li T, Sham P, Vallada H, Xie T i in. *Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia*. *Psychiatr. Genet.* 1996; 6: 131–133.
28. Kunugi H, Vallada H, Sham P i in. *Comt polymorphisms and schizophrenia a transmission disequilibrium study in multiply affected families*. *Psychiatr. Genet.* 1997; 7: 97–101.
29. Lachman H, Nolan K, Mohr P, Saito T, Volavka J. *Association between catechol-O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder: Brief Reports*. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 835–837.
30. Karayiorgou M, Gogos J, Galke B, Wolyniec P, Nestard G i in. *Identification of sequence variants and analysis of the role of the COMT gene in schizophrenia susceptibility*. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 425–431.
31. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch I i in. *Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol-O-methyltransferase (COMT) activity*. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 88: 628–633.
32. Rybakowski J, Borkowska A, Czerski P, Hauser J. *Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene*. *Psychiatry Res.* 2002; 113: 49–57.
33. Wonodi I, Stine O, Mitchell B, Buchanan R. *Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia*. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 120: 47–50.
34. Sazcia A, Ergula E, Kucukalib I, Kilicc G, Kayac G, Karac I. *Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women*. *Mol. Brain Res.* 2004; 132: 51–56.
35. Hauser J, Leszczyńska-Rodziewicz A, Czerski P i in. *The association study of a functional polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene in patients with schizophrenia*. *Med. Sc. Monitor* 2002.
36. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A i in. *A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia*. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 1296–1302.

37. Bray N, Buckland P, Williams N, Williams H i in. *A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain*. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 152–161.
38. Chen J, Lipska B, Halim N, Ma O i in. *Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain*. Am. J. Hum. Genet. 2004; 75: 807–821.
39. Chen X, Wang X, O'Neill A, Walsh D, Kendler K. *Variants in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families*. Mol. Psychiatry 2004; 9: 962–967.
40. Rybakowski J, Hauser J. *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych*. Kraków: Biblioteka Psychiatrii Polskiej 2002.
41. Tybura P, Grzywacz A, Syrek S, Parus M, Samochowiec J. *Związki funkcjonalnych polimorfizmów genów kluczowych enzymów w metabolizmie amin biogennych z występowaniem schizofrenii paranoidalnej oraz ich wpływ na wyniki w PANSS pod wpływem leczenia przeciwpsychotycznego*. Psychiatr. Pol. 2006; 40 (5): 913–923.
42. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones L, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N. *Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder*. Molec. Psychiatry 1998; 3 (4): 342–346.
43. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. *Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele*. Mol. Psychiatry 1998; 3 (4): 346–350.
44. Gutierrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Valles V i in. *Association analysis of the catechol-O-methyltransferase gene and biopolar affective disorder*. Am. J. Psychiatry 1997; 154 (1): 113–116.
45. Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ochiai M i in. *No association between anxiety disorders and catechol-O-methyltransferase polymorphism*. Psychiatry Res. 1998; 80 (2): 145–148.
46. Arbelle S, Benjamin J, Golin M, Kremer I, Belmaker RH, Ebstein RP. *Relation of shyness in grade school children to the genotype for the long form of the serotonin transporter promoter region polymorphism*. Am. J. Psychiatry 2003; 160 (4): 671–676.
47. Samochowiec J, Hajduk A, Samochowiec A, Horodnicki J, Stepień G, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J. *Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum*. Psychiatry Res. 2004; 128 (1): 21–26.
48. Hajduk A. *A search for psychobiological determinants of anxiety disorders*. Ann. Acad. Med. Stetin 2004; 50 (2): 65–75.
49. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A, Colditz G i in. *Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety*. Am. J. Psychiatry 2004; 161 (9): 1703–1705.
50. Henderson AS, Korten AE, Jorm AF, Jacomb PA, Christensen H i in. *COMT and DRD3 polymorphisms, environmental exposures, and personality traits related to common mental disorders*. Am. J. Med. Genet. 2000; 96 (1): 102–107.
51. Frisch A, Laufer N, Danziger Y, Michaelovsky E, Leor S, Carel C i in. *Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients*. Mol. Psychiatry 2001; 6 (2): 243–245.
52. Mikołajczyk E, Smiarowska M, Grzywacz A, Samochowiec J. *Association of eating disorders with catechol-o-methyltransferase gene functional polymorphism*. Neuropsychobiol. 2006; 54 (1): 82–86.
53. Frieling H, Romer KD, Wilhelm J, Hillemacher T, Kornhuber J i in. *Association of catecholamine-O-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with eating disorders*. Psychiatr. Genet. 2006; 16 (5): 205.

54. Michaelovsky E, Frisch A, Leor S, Stein D, Danziger Y i in. *Haplotype analysis of the COMT-ARVCF gene region in Israeli anorexia nervosa family trios*. Am. J. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2005; 139 (1): 45–50.
55. Gabrovsek M, Breclj-Anderluh M, Bellodi L, Cellini E i in. *Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa*. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2004; 124 (1): 68–72.
56. Russ M, Lachman H, Kashdan T, Saito T, Bajmakovic-Kacila S. *Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphism in patients at risk for suicide*. Psychiatry Res. 2000; 93: 73–78.
57. Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Syrek Sz, Parus M i in. *Związek cech psychobiologicznych i polimorfizmów genów DRD3, DAT1, 5HTT, MAO A i COMT w populacji osób obciążonych uzależnieniem od alkoholu*. Post. Psychiatr. Neurol. 2004; 13, 4 (19): 35–46.
58. Rosa A, Peralta V, Cuesta M i in. *New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis: Brief reports*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1110–1112.
59. Rybakowski J, Borkowska A, Czernski P, Dmitrzak-Weglarz M. i in. *Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET)*. Psychiatry Res. 2006; 143: 13–19.
60. Gogos J, Morgan M, Luine V, Santha M i in. *Catechol-O-methyltransferase deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1998; 95: 9991–9996.
61. Xie T, Ho S, Ramsden D. *Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription*. Mol. Pharmacol. 1999; 56: 31–38.
62. Williams G, Goldman-Rakic P. *Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex*. Nature 1995; 376: 572–575.

Adres: Aneta Tylec
Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej
20-093 Lublin, ul. Chodźki 1

Otrzymano: 18.09.2006
Zrecenzowano: 29.01.2007
Przyjęto do druku: 26.03.2007