

Polimorfizm genu *MAO* w zaburzeniach psychicznych

Genetic polymorphism of a *MAO* 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

Amin oxydase (monoaminoxydase, MAO) is an enzyme which catalyses chemical reactions of biogenic amines. It plays a crucial role in pathogenesis of mental disorders associated with the dysfunction of the central monoaminergic systems (schizophrenia, affective disorders, some forms of alcohol dependence, and personality disorders).

MAO has got two isoforms such as MAO-A and MAO-B. The genes coding of MAO are localised at the short arm of chromosome Xp11. In each sequence of genes there is a probability of functional polymorphism occurrence which leads to a variable expression or a change of MAO activity and it exerts an impact on the onset of some mental disorders, such as: schizophrenia, affective disorders, some forms of alcohol dependence, and personality and behavioural disorders.

Dynamic development of psychiatric genetics may have crucial impact on considerable progress in understanding molecular background of mental disorders.

Słowa klucze: polimorfizm, MAO, zaburzenia psychiczne

Key words: polymorphism, MAO, mental disorders

Oksydaza aminowa (monoaminooksydaza, MAO) jest jednym z enzymów katalizujących przemianę amin biogennych w nieaktywne związki. Oksydazę aminową odkrył w 1877 roku Oswald Schmiedeberg [za: 1]. MAO odgrywa ważną rolę w czynności ośrodkowego układu nerwowego, wpływając na wiele funkcji psychicznych. Odgrywa też rolę w patogenezie zaburzeń psychicznych związanych z dysfunkcją ośrodkowych układów monoaminergicznych. Wymienić należy przede wszystkim schizofrenię, zaburzenia afektywne, niektóre postacie alkoholizmu, zaburzenia osobowości. Niestety, dotychczasowe badania nie przyniosły wyników jednoznacznie wskazujących na udział tego enzymu w patogenezie któregoś z zaburzeń psychicznych. Patogenetycznej roli

enzymu MAO należy poszukiwać w kontekście współdziałania z innymi czynnikami etiopatogenetycznymi, co wymaga prowadzenia badań w dużych grupach chorych [2].

MAO jest enzymem mitochondrialnym mającym dwie izoformy: A i B. Podział na izoenzymy wynika z różnej budowy chemicznej, różnego rozmieszczenia tkankowego, odmiennej preferencji substratowej i swoistych inhibitorów. Rola izozymów z fizjologicznego punktu widzenia nie została jeszcze w pełni poznana, choć wiadomo, że wpływają one na regulację krążenia i prawidłowe wykorzystanie amin biogennych [3, 4]. Forma MAO-A odpowiada za katabolizm dopaminy, serotoniny i noradrenaliny. Jest nieodwracalnie hamowana przez klorgylinę. Izozym MAO-B wykazuje swoistość substratową w stosunku do dopaminy, fenyletylaminy i benzylaminy. Jest nieodwracalnie inaktywowany przez pargylinę i deprenyl. Obydwa izozymy znajdują się w fibroblastach i komórkach mózgu. W mózgu największe stężenie MAO-A występuje w jądrze miejsca sinawego (w neuronach dopaminergicznych i noradrenergicznych), prążkowiu i istocie czarnej. Natomiast MAO-B występuje głównie w prążkowiu i istocie czarnej (głównie w neuronach serotonergicznych), mózdzku i serotonergicznych jądrach szwu. W mózgu człowieka jest więcej izozymu MAO-B [5, 6]. Dodatkowo, forma MAO-A obecna jest w trofoblaście, a MAO-B w płytkach krwi [7]. MAO charakteryzuje się różną ekspresją izozymów podczas rozwoju ontogenicznego człowieka: w tkance mózgowej płodu aktywność MAO-A pojawia się przed aktywnością MAO-B, ale aktywność MAO-B jest większa w mózgu dorosłego człowieka [8]. Dawniej sugerowano, że niska aktywność MAO jest czynnikiem predysponującym do schizofrenii [9, 10]. Niski poziom enzymu MAO-A może wiązać się z różnymi formami zaburzeń zachowania [11].

Lokalizacja genu *MAO*

Geny kodujące *MAO* są zlokalizowane na krótkim ramieniu chromosomu Xp11.23-11.24, leżą blisko siebie i zawierają po piętnaście egzonów i czternaście intronów [7,12,13,14]. Gen *MAO-A* jest sprzężony z genem *MAO-B*. Wrodzony brak *MAO-A* związany jest z niedorozwojem umysłowym i zaburzeniami zachowania pod postacią agresywności i impulsywności. Delecja w obrębie genu *MAO-B* jest przyczyną zwiększonego wydalania fenyloalaniny z moczem, ale nie powoduje zaburzeń ze strony układu nerwowego. Brak obu enzymów prowadzi do ciężkiego niedorozwoju umysłowego, zaburzeń zachowania i zaburzeń neurologicznych [15].

Polimorfizm genetyczny *MAO* i jego znaczenie funkcjonalne w schizofrenii

Prace badawcze nad genem *MAO* wskazują na jego związek z patogenezą schizofrenii [16]. Grimbsy i wsp. [17] zidentyfikowali dinukleotydowe powtórzenia mikrosatelitarne w drugim intronie obu genów: w *MAO-A* różnej liczby powtórzenia (AC)_n, a w *MAO-B* (TG)_n. Wei i Hemmings [18] zidentyfikowali dziewięć alleli różnej liczby powtórzeń (AC)_n w *MAO-A* i osiem alleli różnej liczby powtórzeń (TG)_n w *MAO-B*. Nie wykazali istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania

poszczególnych alleli genów *MAO-A* i *MAO-B* między osobami chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną, natomiast zauważyli częstsze występowanie haplotypu (AC)18/(TG)23 u osób leczonych z powodu schizofrenii. Haplotyp ten może predysponować do zachorowania na schizofrenię. Badania Sygailo i wsp. [19] polimorfizmu VNTR promotora *MAO-A* nie wykazały powiązania ze schizofrenią. Wyniki badań Tybura i wsp. [20] nie wykazały związku między rozkładem genotypowym *MAO-A* a występowaniem schizofrenii oraz pomiędzy określonym genotypem *MAO-A* a wpływem leczenia przeciwpsychotycznego na wynik uzyskany w PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Scale). Natomiast analiza rozkładu alleli polimorfizmu VNTR *MAO-A* wykazała częstsze występowanie allelu o trzech powtórzeniach tandemowych w rejonie promotora tego genu wśród kobiet leczonych z powodu schizofrenii paranoidalnej, w porównaniu z grupą kontrolną [21].

Polimorfizm genetyczny *MAO* i jego znaczenie funkcjonalne w zaburzeniach afektywnych

W genie kodującym *MAO-A* odkryto cztery polimorfizmy. Pierwszym z nich jest polimorfizm zmiennej liczby tandemowych powtórzeń w pierwszym intronie (*MAO-A*-VNTR). Nie stwierdzono znaczenia tego polimorfizmu w etiologii chorób afektywnych [19, 22]. Stwierdzono częstszą obecność tego polimorfizmu u kobiet chorych na CHAD z tendencjami samobójczymi [23]. Drugi polimorfizm *MAO-A* to polimorfizm dinukleotydowych powtórzeń (*MAO-A*-(CA)*n*) w drugim intronie. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu tego polimorfizmu u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową (CHAD) lub chorobę afektywną jednobiegunową (CHAJ) w populacji pacjentów pochodzenia japońskiego i u osób rasy białej [24, 25]. Turecki i wsp. [21] nie potwierdzili hipotezy o znaczeniu polimorfizmu *MAO-A* w etiologii chorób afektywnych. Nie stwierdzili też związku pomiędzy tym polimorfizmem a skutecznością kuracji litem. Furlong i wsp. [25], badając przedstawicieli rasy kaukaskiej i japońskiej, nie wykazali zależności między obecnością opisywanego polimorfizmu a zachorowaniem na CHAD. Natomiast Preisig i wsp. [26] stwierdzili znaczącą statystycznie różnicę w rozmieszczeniu alleli *MAO-A*-(CA) u kobiet rasy kaukaskiej chorych na CHAD, w porównaniu z grupą kontrolną. Lin i wsp. [27] stwierdzili częstsze występowanie allelu mającego 116 pz u kobiet chorych na CHAD w porównaniu z grupą kobiet chorych na CHAJ. Kolejnym poznanym polimorfizmem genu *MAO-A* jest polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP) w ósmym egzonie. Rubinsztein i wsp. [28] wykazali związek między częstością występowania tego polimorfizmu a zachorowaniem na CHAD. Sabol i wsp. [29] wykazali, że allele zawierające 3, 5 lub 4 kopie powtórzonych sekwencji ulegają transkrypcji 2–10 razy skuteczniej niż allele z 3 lub 5 kopiami powtórzonych sekwencji. Opisywany polimorfizm zwiększa aktywność enzymu *MAO-A* [30]. Ho i wsp. [22] wykazali związek między homozygotycznością obydwu alleli a stwierdzanymi w wywiadzie próbami samobójczymi. Związek ten był wyraźniejszy u kobiet. Ostatni stwierdzony polimorfizm to polimorfizm zmiennej liczby tandemowych powtórzeń o motywie 30 pz w rejonie promotora genu *MAO* (*MAO-A* uVNTR). Hauser i wsp. [31] stwierdzili

znaczącą statystycznie różnicę w występowaniu genotypu o trzech i czterech powtórzeniach i allelu jeden (trzy powtórzenia) u kobiet chorych na CHAD w stosunku do grupy kontrolnej.

W genie kodującym *MAO-B* odkryto polimorfizm dwunukleotydomowych powtórzeń w drugim intronie. Konardi i wsp. [32] opisali dziewięć alleli genu *MAO-B(TG)n*, a Rubinsztein i wsp. [28] czternaście alleli genu *MAO-B(GT)n*. Lin i wsp. [33] badali wyżej opisane polimorfizmy w populacji chińskiej, u chorych na CHAD i CHAJ. Stwierdzili częstsze występowanie allelu 180 pz *MAO-B(GT)n* u osób z CHAD. Allel ten występował z większą częstością u kobiet chorych w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. Allel *MAO-B(TG)n* 205 pz częściej występował u kobiet z CHAD w porównaniu z grupą kontrolną.

Polimorfizm genetyczny *MAO* i jego znaczenie funkcjonalne w zaburzeniach zachowania

W holenderskim badaniu rodzin, obejmującym dużą populację, odkryto, że mutacja zmiany sensu w genie *MAO-A* jest połączona z wystąpieniem agresywnego zachowania i łagodnego niedorozwoju umysłowego [34]. Brunner i wsp. [35] analizowali rzadką mutację w *MAO-A* i stwierdzili zależność między tym polimorfizmem a niższym poziomem inteligencji, zaburzeniami kontroli zachowań impulsywnych i przestępczością w badanej grupie u mężczyzn [35]. Capsi i wsp. [36] badali wpływ interakcji środowisko-genetycznych na rozwój osobowości dysocjalnej u molestowanych pacjentów. Stwierdzili, że molestowani pacjenci mający genotyp kodujący wysoką aktywność *MAO-A* są mniej podatni na rozwój osobowości dysocjalnej. Meyer-Lindenberg i wsp. [37] analizując struktury mózgu stwierdzili, że polimorfizm *MAO-A* wiąże się ze zmianami objętości istoty szarej kory mózgowej. Osoby o genotypie *MAO-A-H* (mniejsza ekspresja genu) w porównaniu z osobami z genotypem *MAO-A-L* (większa ekspresja genu) mają średnio o 8% mniejszą objętość zakrętu obręczy, jąder migdałowatych, a największemu zmniejszeniu ulega kora w okolicy przedniej obręczy. Te zmiany wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia zachowania agresywnego. Badanie to wykazało także, że mężczyźni z genotypem *MAO-A-H*, w porównaniu z tymi o genotypie *MAO-A-L*, mieli o 14% większą objętość, po obu stronach, bocznej kory oczodołowoczołowej. Podobnych zmian u kobiet nie stwierdzono.

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

Hajduk [38], badając pacjentów cierpiących z powodu zaburzeń lękowych, wykazała brak korelacji między polimorfizmem *MAO-A* a występowaniem omawianych zaburzeń w badanej grupie i kontrolnej. Jednak mutacje *MAO-A* mogą wiązać się zarówno z podwyższonym ryzykiem wystąpienia uogólnionego lęku, fobii prostej i społecznej oraz agorafobii, jak i z występowaniem charakterystycznych dla osób z zaburzeniami lękowymi cech osobowości. Wyniki badań Samochowca i wsp. [39] wskazują na możliwość wpływu polimorfizmu *MAO-A* na pojawienie się zaburzeń

lękowych. Polscy badacze wykazali większą częstość występowania trinukleotydowych powtórzeń *MAO-A* u kobiet cierpiących z powodu napadów paniki i uogólnionego lęku. Natomiast u pacjentek z agorafobią i fobią społeczną wykazali tendencję do częstszego występowania powyższego polimorfizmu. U pacjentek z fobią społeczną oraz w grupie kontrolnej nie stwierdzono wpływu polimorfizmu *MAO-A* na pojawienie się zaburzeń lękowych. Arbellet i wsp. [40] badali genetyczne czynniki predysponujące do obecności cechy osobowości – nieśmiałości, oraz rozwoju fobii społecznej. Nie wykazano zależności między polimorfizmem *COMT* a powyższymi zaburzeniami.

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

Niezależne wyniki badań Brunnera i wsp. [35], Samochowca i wsp. [41] oraz Schmidta i wsp. [42] wykazały powiązanie polimorfizmu 30 powtórzeń bp *MAO-A* w rejonie promotora z występowaniem zespołu uzależnienia alkoholowego (ZZA) oraz osobowości dysocjalnej. Schmidt i wsp. [42] wykazali rzadsze występowanie genotypu z trzema powtórzeniami (VNTR) u kobiet uzależnionych od alkoholu z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi, w stosunku do kobiet uzależnionych bez towarzyszących zaburzeń depresyjnych i lękowych. Pełka-Wysiecka i wsp. [43] nie zauważyli powyższej zależności z powodu niespełnienia przez osoby badane kryteriów diagnostycznych zaburzeń lękowych i depresyjnych. Badania Samochowca [44] oraz Pełki-Wysieckiej i wsp. [43] nie wykazały powiązania polimorfizmu *MAO-A* z poziomem depresji u pacjentów z ZZA. Parsian i wsp. [45] stwierdzili współzależność między wariantami polimorficznymi *MAO-A* a występowaniem drugiego typu alkoholizmu wg Cloningera, zaznaczając, iż efekt działania tych genów nie jest duży.

Polimorfizm genetyczny *MAO* i jego wpływ na aktywność enzymu

W każdej sekwencji genów możliwe jest wystąpienie funkcjonalnego polimorfizmu. Garpenstrand i wsp. [46] stwierdzili, że polimorfizm A/G w intronie trzynastym genu *MAO-B* wpływa na poziom enzymatycznej aktywności *MAO-B* w płytkach krwi. Balcuniene i wsp. [47] badali ten sam polimorfizm i otrzymali takie same wyniki, badając tkankę mózgową człowieka. Polimorfizm polegający na podstawieniu T/G w pozycji 941 w ósmym eksonie genu *MAO-A* jest ściśle połączony z niską (941T) albo wysoką (941G) aktywnością enzymu w fibroblastach [25].

Polimorfizm genetyczny *MAO* i *COMT*

Norton i wsp. [8] w swoim badaniu wysunęli hipotezę, że geny *MAO-A* i *COMT* mogą ulegać epistazie (obecność cechy genetycznej zależnej od genotypu innego genu), co może predysponować do schizofrenii. Założenie to przyjęto na podstawie obserwacji, że małe stężenie lub brak enzymu MAO prowadzi do zmniejszonego powstawania produktów deaminacji katecholamin, co kompensuje wzrost O-metylowanych produktów pośrednich. W badaniu tym analizowano wzajemne oddziaływanie polimorfizmu 941T > G i VNTR

promotora genu *MAO-A* i polimorfizmu genu *M158V COMT*. Badanie Nortona i wsp. nie potwierdziło hipotezy badawczej [8].

Podsumowanie

Dalszy dynamiczny rozwój genetyki psychiatrycznej może przyczynić się do znacznego postępu w zrozumieniu molekularnego podłoża zaburzeń psychicznych. Etiopatogeneza chorób psychicznych jest wieloczynnikowa, a uwaga badaczy genomu ludzkiego kierowana jest na analizę wielu genów. Wybór danego genu jako „kandydata” ma najczęściej związek z koncepcjami patogenetycznymi określonego zaburzenia psychicznego, powstałymi na bazie innych badań, np. psychofarmakologicznych [48].

W tkankach ludzkiego organizmu wykryto endogeny inhibitor MAO – tribulinę, związek o złożonym, ale jak dotąd niedostatecznie wyjaśnionym, składzie, zawierający różne komponenty odmiennie wpływające na obie formy enzymu [49]. Syntetyczne inhibitory monoaminooksydazy (I-MAO) mają zastosowanie praktyczne w psychiatrii i neurologii. Inhibitory MAO działające nieselektywnie na obie formy enzymu stanowią pierwszą generację leków. Ich zastosowanie jest niewielkie ze względu na działania niepożądane, toksyczne i ryzykowne interakcje z wieloma innymi lekami. Selektywny inhibitor MAO-B (np. selegilina) to druga generacja I-MAO; ma zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona. Natomiast trzecia generacja inhibitorów monoaminooksydazy – selektywne inhibitory MAO-A (np. moklobemid), ze względu na właściwości przeciwdepresyjne znajduje wykorzystanie w leczeniu atypowych postaci depresji (np. z dużym lękiem, silnymi objawami wegetatywnymi, lepszym samopoczuciem w godzinach porannych), w zaburzeniach lękowych, zespołach obsesyjno-kompulsyjnych, bulimii, zaburzeniach uwagi i nadpobudliwości u dzieci [2].

Polimorfizm genów *MAO-A* i *MAO-B* może mieć wpływ na obserwowaną w praktyce klinicznej skuteczność terapii inhibitorami oksydazy aminowej pacjentów leczonych z powodu zaburzeń psychicznych.

Полиморфизм гена MAO при психических нарушениях

Содержание

Аминовая оксидаза (моноаминооксидаза, MAO) является одним из ферментов, участвующих в метаболизме измененных биогенных аминов. MAO играет большую роль в патогенезе психических нарушений, связанных с дисфункцией центральных моноаминоэргических систем. Кроме того, MAO обладает двумя изоформами: MAO-A и MAO-B. Кодированные гены MAO помещаются на коротком плече хромосома XpII. В каждой секвенции генов возможным оказывается появление функционального полиморфизма, результатом которого является различная экспрессия или же изменение активности фермента MAO. Все это может влиять на появление шизофрении, аффективных нарушений, некоторых форм алкоголизма, нарушений личности и поведения. Динамическое развитие психиатрической генетики может способствовать значительному прогрессу в понимании молекулярного фона психических нарушений.

Polymorphismus des MAO-Genes in psychischen Störungen

Zusammenfassung

Aminooxydase (Monoaminooxydase, MAO) ist eins von den Enzymen, die an dem Metabolismus der Transformation der biogenen Aminen teilnehmen. Es spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese

der psychischen Störungen, die mit der Disfunktion der zentralen monoaminergischen Systeme verbunden sind. MAO besitzt zwei Isoformen: MAO-A und MAO-B. Die MAO - kodierenden Gene sind auf dem kurzen Arm des Xp11 - Chromosoms lokalisiert. In jeder Genensequenz ist es möglich, dass der funktionale Polymorphismus erscheint, deren Konsequenz eine differente Expression oder Änderung der Aktivität des MAO-Enzyms sind, was einen Einfluss auf die Schizophrenie, affektive Störungen, manche Formen vom Alkoholismus, Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensstörungen haben kann. Die dynamische Entwicklung der psychiatrischen Genetik kann zum bedeutenden Fortschritt beim Verstehen der molekulären Grundlagen der psychischen Störungen beitragen.

Le polymorphisme du gène MAO dans les troubles mentaux

Résumé

L'oxydase des amines (monoaminoxidase, MAO) est un des enzymes participant au métabolisme des amines biogéniques. Il joue le rôle principal dans la pathogénie des troubles mentaux associés avec le dysfonctionnement des systèmes centraux monoaminergiques. MAO a deux isoformes : MAO-A et MAO-B. Les gènes codant MAO sont localisés sur le bras court du chromosome Xp11. Dans chaque séquence des gènes le polymorphisme fonctionnel est possible qui peut causer l'expression variable ou le changement d'activité de l'enzyme MAO. Tout cela peut influencer sur la susceptibilité à la schizophrénie, aux troubles affectifs, à certaines formes de l'alcoolisme, aux troubles de personnalité et du comportement. Le développement dynamique de la génétique psychiatrique peut contribuer au progrès signifiant de comprendre les fonds moléculaires des troubles mentaux.

Piśmiennictwo

1. Blaschko H. *The natural history of amine oxidase*. Physiol. Biochem. Pharmacol. 1974; 70: 83–148.
2. Rybakowski J, Rzewuska M, Członkowski A. *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooxidazy (RIMA)*. Bielsko-Biała: α-medica press; 2000.
3. Cooper J, Bloom F, Roth R. *Biochemical basis of neuropharmacology*. London: Oxford University Press; 1970.
4. Gaal J, Hermecz I. *Medicinal chemistry of present and future MAO-B inhibitors*. W: Szelenyi I, red. *Inhibitors of monoamine oxidase B*. New York: Springer – Verlag; 1993, s. 76–78.
5. Glover V. *Reversible inhibitors of monoamine oxidase A (RIMAS)*. W: Skolnick P, red. *Antidepressants: new pharmacological stages*. Humana Press Inc. 1997, s. 69–79.
6. Krishnan K. *Monoamine oxidase inhibitors*. W: Schatzberg A, Nemeroff Ch, red. *Textbook of psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press; 1998, s. 19–24.
7. Grimsby J, Chen K, Wang L, Lan N, Shih J. *Human monoamine oxydase A and B genes exhibit identical exon-intron organization*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1991; 88: 3637–3641.
8. 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. Gen. 2002; 114: 491–496.
9. 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.
10. Strous RD, Bark N, Parsia S, Volavka J, Lachman H. *Analysis of a functional the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior*. Psychiatry Res. 1997; 69: 71–77.
11. Volavka J. *Neurobiology of violence*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995.
12. Matsumoto Ch, Shinkai T, Hori H, Ohmori O, Nakamura J. *Polymorphisms of dopamine degradation enzyme (COMT and MAO) genes and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia*. Psychiatry Res. 2004; 127: 1–7.

13. Chen Z, Hotamisligil GS, Huang JK, Wen L i in. *Structure of the human gene for monoamine oxidase type A*. Nucl. Acid. Res. 1991; 19: 4537–4541.
14. Dmistrzak-Węglarz M, Czerski P, Leszczyńska-Rodziewicz A. *Przegląd badań genów kandydujących w schizofrenii*. Wiad. Psychiatr. 2002; 5 (4): 265–271.
15. Lenders J, Eisenhofer G i in. *Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes*. J. Clin. Invest. 1996; 97: 1010–1019.
16. DeLisi L, Devoto N, Lofthouse R, Poulter N, Smith A, Shelids G i in. *Search for linkage to schizophrenia on the X and Y chromosomes*. Am. J. Med. Genet. 1994; 54: 113–121.
17. Grimbsy J, Chen K, Devor E, Cloninger C, Shih J. *Dinucleotide repeat (TG)_n polymorphism in the MAO-B gene*. Nucl. Acid. Res. 1992; 20: 924.
18. Wei J, Hemmings G. *Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia*. Psychiatr. Gen. 1999; 9, 4: 183–186.
19. Syagailo YV, Stober G, Grassle M, Reimer E, Knapp M, Jungkunz G, Okladnova O, Meyer J, Lesch KP. *Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders*. Am. J. Med. Genet. 2001; 8, 105 (2): 168–171.
20. 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.
21. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A i in. *MAO-A: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder*. Psychiatr. Genet. 1999; 9: 13–16.
22. Ho D, Furlong R, Rubinsztain J, Walsh C i in. *Genetic association with clinical characteristics in bipolar depressive disorder and recurrent unipolar depressive disorders*. Am. J. Med. Genet. 2002; 96: 36–42.
23. Muramatsu T, Matsushita S, Kanba S, Higuchi S i in. *Monoamino oxidase genes polymorphisms and mood disorder*. Am. J. Med. Genet. 1997; 74: 494–496.
24. Craddock N, Daniels J, Roberts E, Rees M i in. *No evidence for allelic association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms*. Am. J. Med. Genet. 1995; 60 (4): 322–324.
25. Furlong R i in. *Analysis of the monoamine oxidase A (MAO-A) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter*. Am. J. Med. Genet. 1999; 88 (4): 398–406.
26. Preisig M, Bellivier F, Fenton B, Baud P i in. *Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: Results of a multicenter study*. Am. J. Psychiatry 2000; 157 (6): 948–956.
27. Lin S, Jiang S, Wu X, Qian Y i in. *Association analysis between mood disorders and monoamine oxidase gene*. Am. J. Med. Genet. 2000; 96: 12–14.
28. Rubinsztein D, Leggo J, Goodburn S, Walsh C, Jain S, Paykel E. *Genetic association between monoamine oxidase A microsatellite and RFLP alleles and bipolar affective disorder: analysis and meta-analysis*. Hum. Mol. Genet. 1996 5: 779–782.
29. Sabol S, Hu S, Hamer D. *A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter*. Hum. Genet 1998; 103: 273–279.
30. Deckert J, Catalano M, Syagailo Y, Bosi M. i in. *Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder*. Hum. Molec. Genet. 1999; 8: 621–624.
31. Hauser J, Leszczyńska A, Samochowiec J, Ostapowicz A i in. *The association study of the functional polymorphism of the MAO-A gene promoter in patients with affective disorders*. Arch. Psychiatr. 2002.

32. Konardi C, Ozelius L, Breakfield X. *Highly polymorphic (GT)n repeat sequence in intron II of the human MAO-B gene*. Genom. 1992; 12: 176–177.
33. Lin S, Jiang S, Wu X, Qian Y i in. *Association analysis between mood disorders and monoamine oxidase gene*. Am. J. Med. Genet. 2000; 96: 12–14.
34. Craddock N, O'Donovan M, Owen M. *Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology*. Schizophr. Bull. 2006; 1: 9–16.
35. Brunner H, Nelen M, Breakefeld X, Ropers H, van Oost B. *Abnormal behaviour associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A*. Science 1993; 262: 578–580.
36. Capsi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. *Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children*. Science 2002; 297: 851–854.
37. Meyer-Lindenberg A, Buckholtz J, Kolachana B, Hariri A, Pezawas L, Blasi G, Wabnitz A, Honea R, Verchinski B, Callicott J, Egan M, Mattay V, Weinberger D. *Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans*. PNAS 2006; 103 (16): 6269–6274.
38. Hajduk A. *A search for psychobiological determinants of anxiety disorders*. Ann. Acad. Med. Stetin 2004; 50 (2): 65–75.
39. 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.
40. 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.
41. Samochowiec J, Lesch K, Rottmann M, Okladnova O i in. *Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism*. Psychiatr. Res. 1999; 1: 67–72.
42. Schmidt L, Sander T, Kuhn S, Samochowiec J i in. *Different allele distribution of a regulatory MAO-A promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics*. J. Neural. Transm. 2000; 107: 681–689.
43. 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.
44. Samochowiec J. *Molekularno-biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej*. Aachen: Shaker Verlag; 1999.
45. Parsian A, Cloninger CR, Sinha R, Zhang ZH. *Functional variation in promoter region of monoamine oxidase A and subtypes of alcoholism: haplotype analysis*. Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2003; 117 (1): 46–50.
46. Garpenstrand H, Ekblom J, Forslund K, Rylander G, Orelund L. *Platelet monoamine oxidase activity is related to MAO-B intron 13 genotype*. J. Neural Transm. 2000; 107: 523–530.
47. Balciuniene J, Emilsson L, Orelund L, Pettersson U, Jazin E. *Investigation of the functional effect of monoamine oxidase polymorphisms in human brain*. Hum. Genet. 2002; 110: 1–7.
48. Godlewski S, Czerski P. *Badania genetyczno-molekularne metodą analizy sprzężeń dotyczące schizofrenii. Przegląd piśmiennictwa*. Now. Lek. 2000; 69, 8: 705–718.
49. Glover V. *Trials and tribulations with tribulin*. Biogen. Am. 1993; 9: 443–452.

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

Otrzymano: 28.12.2006
Zrecenzowano: 29.01.2007
Przyjęto do druku: 26.03.2007