

Asocjacyjne badania rodzinne polimorfizmów genów DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT, COMT w schizofrenii

Family based association study of DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT, COMT gene polymorphism in schizophrenia

Paweł Kapelski², Joanna Hauser^{1,2}, Maria Skibińska¹,
Aleksandra Szczepankiewicz¹, Monika Dmitrzak-Węglarz¹,
Karolina Gorzkowska¹, Joanna Pawlak², Piotr M. Czerski¹

¹ Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

² Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J.K. Rybakowski

Summary

Aim. The aim of the study was to estimate of the transmission of six candidate genes alleles (according to the dopaminergic hypothesis of schizophrenia) by parents to their children with schizophrenia. The genes under investigation were the following: DRD1 (polymorphism -48A/G), DRD2 (polymorphism -141C ins/del), DRD3 (polymorphism Ser9Gly), DRD4 (polymorphism -521C/T), DAT (polymorphism VNTR w 3'-UTR), COMT (polymorphism Val108(158)Met).

Method. There were 116 families in the group under investigation (the ill person and his/her both parents). The patients and their parents were examined using SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders). No mental disturbances were found with all the patients' parents. The DNA was extracted from the peripheral blood leukocytes by the salting out method. Polymorphisms were studied by the PCR method (PCR-RFLP method for: DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, COMT and PCR-VNTR method for: DAT).

The statistical analysis of the frequency of transmission of alleles was carried out by the TDT (Transmission Disequilibrium Test) method. To analyse the transmission disequilibrium of alleles under examination, the Haploview v. 3.2. programme was used.

Results. According to the results obtained, no connection between analysed polymorphism of genes: DRD2 (-141C ins/del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT (VNTR), COMT (Val108(158)Met) and schizophrenia was stated. In the case of polymorphism -48A/G of gene DRD1, a trend was observed towards a more frequent transmission of allele A of gene DRD1 by parents to their children with schizophrenia ($p=0.091$).

Conclusions. This trend should be interpreted very carefully. There is also the possibility that other variant of gene in linkage disequilibrium with -48A/G polymorphism was responsible for the trend observed in this study.

Słowa kluczowe: schizofrenia, polimorfizm, dopamina

Key words: schizophrenia, polymorphism, dopamine

Wstęp

Od wielu lat najbardziej popularną, biochemiczną koncepcją schizofrenii jest hipoteza dopaminowa. Pierwotnie zakładała ona, że powodem wystąpienia schizofrenii jest nadczynność układu dopaminergicznego. Koncepcja ta opiera się na dowodach farmakologicznych – obserwacjach działania klinicznego agonistów i antagonistów receptorów dopaminowych. Na początku lat 60. XX wieku Carlsson i Lindquist [1] wykazali, że skuteczność kliniczna neuroleptyków wiąże się z blokowaniem przez nie receptorów dopaminowych. Stwierdzono również, że intoksykacja amfetaminą, która zwiększa uwalnianie dopaminy z zakończeń dopaminergicznych oraz blokuje jej wychwyt zwrotny w synapsie, wiąże się z występowaniem ostrych psychoz schizofrenopodobnych u osób zdrowych oraz zaostrzeniem objawów chorobowych u pacjentów ze schizofrenią [2]. Podobne objawy zaobserwowano w przypadku kokainy, która hamując działanie transportera dopaminy blokuje jej wychwyt zwrotny i przyczynia się do wzrostu jej poziomu w synapsie. Ponadto w badaniach post mortem stwierdzono większą liczbę receptorów dopaminowych w mózgu u osób ze schizofrenią (zarówno leczonych jak i nie leczonych) niż u zdrowych [3].

W latach 80. XX wieku Crow [4] i Andreasen [5] dokonali przełomu w badaniach nad dopaminową koncepcją schizofrenii, postulując odrębną patogenezę objawów pozytywnych i negatywnych. Wpływ na to miały również przesłanki farmakologiczne, a mianowicie ograniczona skuteczność typowych neuroleptyków w przypadku objawów deficytowych. Klasyczne leki neuroleptyczne blokują receptory dopaminowe (głównie D2) i zmniejszają aktywność dopaminergiczną. Ich efekt terapeutyczny wobec objawów wytwórczych jest proporcjonalny do stopnia zablokowania receptorów D2 przede wszystkim w układzie limbicznym [6]. Natomiast blokada receptorów dopaminowych w układzie nigrostriatalnym powoduje objawy pozapiramidowe (parkinsonizm, akatyzę), a w korze przedczołowej skutkuje nasileniem objawów negatywnych. Pobudzenie struktur dopaminergicznych kory przedczołowej prawdopodobnie odpowiada za korzystne działanie atypowych leków neuroleptycznych (selektywnych antagonistów receptora D2) na objawy negatywne [7]. Obecnie panuje pogląd, że zwiększone przekąźnictwo dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym odpowiada za występowanie objawów wytwórczych [8], a jego osłabienie w korze przedczołowej za objawy deficytowe [9].

Ostatnio została utworzona teoria „wyróżnienia motywacyjnego” (ang. „motivational salience”), która jest procesem „przyciągania uwagi” jednostki przez stymulację związaną z układem nagrody prowadzącym do ukierunkowanego na cel działania [10]. Ten proces jest kierowany przez uwalnianie dopaminy w prążkowie. Nadmierne uwalnianie dopaminy, które ma miejsce w psychozach, skutkuje wzrostem uwagi i przypisywaniem zbyt dużego znaczenia do powszednich bodźców. W ten sposób u osób chorych niespodziewane dźwięki, wypowiedzi zasłyszane w telewizji lub kontakt wzrokowy z osobą obcą są transformowane ze zwykłych bodźców w doniosłe wydarzenia o dużym znaczeniu dla jednostki. Powstające urojenia mogą być tłumaczone jako próba wyjaśnienia tych doświadczeń i rozwiązania wynikających z nich dylematów, zakłopotania i dysforii. Ostatnio postuluje się, że chociaż zaburzenia w przekąźnictwie dopaminer-

gicznym mogą nie być pierwotnym, neurochemicznym źródłem schizofrenii, to i tak ich obecność jest przyczyną objawów wytwórczych i może odgrywać rolę w powstawaniu objawów negatywnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych u chorych [11].

Na podstawie hipotezy dopaminowej schizofrenii badane są różne geny kandydujące powiązane z układem dopaminowym, do których należą m. in. geny kodujące receptory dopaminowe (DRD1-DRD5), transporter dopaminy (DAT), katechol-0-metylotransferazę (COMT), dekarboksylazę DOPA, hydroksylazę tyrozyny, monoaminooksydazy A i B. W niniejszej pracy analizowano polimorfizmy następujących genów związanych z układem dopaminowym: gen kodujący DRD1 (polimorfizm -48A/G – rs 4532), DRD2 (polimorfizm -141C ins/del – rs1799732), DRD3 (polimorfizm Ser9Gly – rs 6280), DRD4 (polimorfizm -521C/T – rs 1800955), DAT (polimorfizm VNTR w 3'-UTR - SLC6A3), COMT (polimorfizm Val108(158)Met – rs 4680). Spośród badanych polimorfizmów flagowymi SNP (polimorfizm pojedynczego nukleotydu) są: polimorfizm Ser9Gly (– rs 6280) genu DRD3 oraz polimorfizm Val108(158)Met (– rs 4680) genu COMT.

Material

W badaniu wzięło udział 116 rodzin (chory i oboje rodzice) – wcześniej z badania wykluczono 2 tria, w których proband miał genotyp nie mogący pochodzić od danej pary rodziców (inny rodzic biologiczny lub błąd genotypowania). Badaniem objęto 116 niespokrewnionych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (70 mężczyzn i 46 kobiet), średnia wieku – 24,48 roku (SD = 6,84), spełniających kryteria diagnostyczne schizofrenii wg DSM-IV [12] i ICD-10 [13]. U 111 pacjentów rozpoznano schizofrenię paranoidalną, u 2 nieodróżnicowaną, u 2 chorych rezydualną, a u 1 – katatoniczną. Średni wiek początku choroby wynosił 20,55 roku (SD = 4,08) i nie różnił się znacząco w zależności od płci. Pacjenci byli rekrutowani z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. Stan psychiczny chorych oceniany był przez 2 lekarzy psychiatrów z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu na podstawie ustrukturalizowanego wywiadu – SCID [14] – dotyczącego zaburzeń I osi DSM-IV oraz dokumentacji medycznej. U rodziców osób chorych na schizofrenię (116 mężczyzn i 116 kobiet) średnia wieku wynosiła: dla ojców – 54,46 roku (SD = 9,77), dla matek – 52,01 roku (SD = 8,27). Osoby te były badane psychiatrycznie przez lekarza psychiatrę z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu za pomocą ustrukturalizowanego wywiadu – SCID; nie stwierdzono u nich zaburzeń psychicznych.

Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej, w większości z terenu Wielkopolski. Pacjenci oraz ich rodzice udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu genetycznym. Projekt uzyskał akceptację terenowej Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Metoda

Genomowy DNA został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania [15]. Do oznaczeń genotypowych badanych polimorfizmów zastosowano metodę PCR, dokonując analizy PCR-RFLP (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, COMT) i PCR-VNTR (DAT). Reakcję PCR przeprowadzono za pomocą polimerazy Taq

(producent Fermentas). Uzyskane produkty trawiono, używając enzymów restrykcyjnych – odpowiednio dla poszczególnych polimorfizmów: polimorfizm -48A/G – DdeI (producent Fermentas), polimorfizm -141C ins/del – MvaI (producent Fermentas), polimorfizm Ser9Gly – MlsI (producent Fermentas), polimorfizm -521C/T – FspI (producent Fermentas), polimorfizm Val108(158)Met – Hsp92II (producent Promega). Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego w obecności markerów mas DNA określono genotypy.

W analizie asocjacji bardzo ważny jest właściwy dobór grupy badanej i grupy kontrolnej nie tylko pod względem wieku i płci, ale także pochodzenia etnicznego. Okazuje się, że określone allele występują w różnych populacjach z różną częstością [16]. Jest to tak zwany efekt stratyfikacyjny, który powoduje znaczące problemy metodologiczne w badaniach asocjacyjnych. Niewłaściwy dobór grupy badanej i kontrolnej pod względem etnicznym może być przyczyną zafałszowania wyników badań. W przypadku, gdy allel markerowy określonego genu występuje istotnie częściej w danej grupie etnicznej i grupa ta jest częściej reprezentowana przez pacjentów niż przez osoby zdrowe – stwierdza się wtedy fałszywą asocjację pomiędzy danym allelem a chorobą. Istnieje też zjawisko odwrotne (tzw. paradoks Simpsona) polegające na maskowaniu prawdziwej, istniejącej asocjacji przez efekt stratyfikacyjny. Ma to miejsce, gdy kierunki prawdziwej i fałszywej asocjacji są przeciwstawne. Ze względu na liczne migracje ludności uniknięcie efektu stratyfikacji jest bardzo trudne. W przypadku wieloetnicznych społeczeństw wydzielenie jednorodnych etnicznie grup okazuje się bardzo skomplikowanym zadaniem, zwłaszcza gdy część osób nie zna dokładnie swojego pochodzenia lub ma przodków zróżnicowanych etnicznie [17].

Uniknięcie efektu stratyfikacji jest możliwe dzięki rodzinnym badaniom asocjacyjnym – z pominięciem klasycznej grupy kontrolnej – z zastosowaniem testu nierównowagi transmisji TDT (ang. Transmission Disequilibrium Test) [18]. Polega on na badaniu tzw. Trio, w którego skład wchodzi: chora osoba oraz jej zdrowi rodzice. Wszyscy badani są genotypowani pod względem polimorfizmu podejrzanego o udział w etiopatogenezie choroby. W obliczeniach bierzemy pod uwagę tylko rodziców o heterozygotycznym układzie alleli danego polimorfizmu (tzw. tria informatywne). Metoda TDT polegająca na porównaniu liczby alleli przekazanych i nie przekazanych przez rodziców swemu choremu potomstwu pozwala określić, czy istnieje preferencja w ich przekazywaniu osobom chorym. Oba allele powinny być przekazywane potomstwu z 50% prawdopodobieństwem. Jeśli jeden z alleli jest przekazywany osobom chorym częściej niż wynikałoby to ze statystycznego prawdopodobieństwa, to można wnioskować, że ma on związek z chorobą.

Do analizy asocjacji genetycznej techniką TDT zastosowano program Haploview v. 3.2 dostępny na stronie internetowej: <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php>. [19].

Wyniki

Analizowano częstość przekazywania przez rodziców swoim chorym na schizofrenię dzieciom alleli polimorfizmów genów: DRD1 (-48A/G), DRD2 (-141C ins/

del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT (VNTR), COMT (Val108(158)Met), stosując metodę TDT. Tabela 1 przedstawia liczbę oraz charakterystykę badanych trio dla badanych polimorfizmów. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie preferencji w przekazywaniu któregokolwiek z alleli polimorfizmów genów: DRD2 (-141C ins/del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT (VNTR), COMT (Val108(158)Met). W przypadku polimorfizmu -48A/G genu DRD1 stwierdzono trend w kierunku częstszego przekazywania allelu A przez rodziców swoim chorującym na schizofrenię dzieciom ($p = 0,091$). Allel A został przekazany w 59 przypadkach, nie przekazany – w 42 (tabela 2). Jednak różnica ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

Tabela 1. Liczba oraz charakterystyka badanych trio dla polimorfizmów: -48A/G genu DRD1, -141C ins/del genu DRD2, Ser9Gly genu DRD3, -521 C/T genu DRD4, VNTR genu DAT, Val108(158)Met genu COMT

| | DRD1 | DRD2 | DRD3 | DRD4 | DAT | COMT |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Liczba trio | 104 | 106 | 104 | 106 | 111 | 110 |
| Rzadki allel | A | Del | Gly | C | 9 | Met |
| Częstość rzadkiego allelu | 0,365 | 0,102 | 0,269 | 0,482 | 0,237 | 0,498 |

Tabela 2. Częstość przekazywania przez rodziców ich chorym dzieciom alleli polimorfizmów: -48A/G genu DRD1, -141C ins/del genu DRD2, Ser9Gly genu DRD3, -521 C/T genu DRD4, VNTR genu DAT, Val108(158)Met genu COMT

| Częściej przekazywany allel | DRD1 n = 104 | DRD2 n = 106 | DRD3 n = 104 | DRD4 n = 106 | DAT n = 111 | COMT n = 110 |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | A | Ins | Gly | T | 9 | Met |
| Przekazane/nieprzekazane | 59/42 (58,4%/ 41,6%) | 21/19 (52,5%/ 47,5%) | 47/41 (53,4%/ 46,6%) | 67/56 (54,5%/ 45,5%) | 41/34 (54,7%/ 45,3%) | 59/47 (55,7%/ 44,3%) |
| Chi ² | 2,861 | 0,1 | 0,409 | 0,984 | 0,653 | 1,358 |
| p | 0,091 | 0,752 | 0,522 | 0,321 | 0,419 | 0,244 |
| Istotność statystyczna | Trend | NS | NS | NS | NS | NS |

NS – nieistotne statystycznie

Omówienie wyników

W naszych badaniach nie stwierdziliśmy związku polimorfizmów genów: DRD2 (-141C ins/del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT (VNTR), COMT (Val108(158)Met) ze schizofrenią. Dwie, ostatnio przeprowadzone, niezależne metaanalizy dotyczące między innymi polimorfizmów genów: DRD2 (-141C ins/del) oraz COMT (Val108(158)Met) także nie wykazały ich związku ze schizofrenią zarówno w populacji europejskiej, jak i azjatyckiej [20, 21]. Również metaanaliza dotycząca polimorfizmu VNTR genu DAT w schizofrenii nie wykazała jego związku z chorobą

[22]. Natomiast metaanaliza przeprowadzona w 2008 r. przez Allena i wsp. [23] na podstawie bazy danych SzGene wykazała asocjację pomiędzy allelem C polimorfizmu -521C/T genu DRD4 a schizofrenią. Dotychczas uzyskane wyniki w przypadku polimorfizmu DRD3 (Ser9Gly) są niejednoznaczne. W 1998 roku Williams i wsp. [24] przeprowadzili metaanalizę obejmującą 5351 osób (2722 chorych na schizofrenię i 2629 osób z grupy kontrolnej), wykazując związek obu genotypów homozygotycznych polimorfizmu DRD3 (Ser9Gly) z częstszym występowaniem schizofrenii. Jednak następne badanie (metaanaliza), przeprowadzone przez Owena i wsp. [25] w grupie większej o 3000 osób, wykazało brak postulowanego związku, a nawet nieco częstsze występowanie heterozygot wśród osób chorych.

W przypadku polimorfizmu -48A/G genu DRD1 stwierdziliśmy w naszym badaniu trend w kierunku częstszego przekazywania allelu A przez rodziców swoich chorującym na schizofrenię dzieciom ($p = 0,091$). Natomiast przeprowadzona w 2008 r. przez Allena i wsp. [23] metaanaliza na podstawie bazy danych SzGene wykazała asocjację pomiędzy allelem G powyższego polimorfizmu a schizofrenią. Uzyskane wyniki należy traktować bardzo ostrożnie. Fakt, że badane grupy pacjentów nie są wystarczająco homogenne pod względem przebiegu choroby oraz jej objawów, stwarza możliwość uzyskania fałszywie dodatnich lub ujemnych wyników. Kategorie diagnostyczne obejmują bardzo heterogennych pacjentów, co znacznie utrudnia uzyskanie obiektywnych rezultatów. Możliwe też jest, że za obserwowany trend odpowiedzialny jest inny, sprzężony z polimorfizmem -48A/G wariant. Dla wyjaśnienia tych kwestii i wyciągnięcia bardziej spójnych wniosków konieczne są dalsze badania.

Wnioski

W przypadku polimorfizmu -48A/G genu DRD1 stwierdzono trend w kierunku częstszego przekazywania allelu A genu DRD1 przez rodziców swoim chorującym na schizofrenię dzieciom ($p = 0,091$). Nie stwierdzono natomiast związku pozostałych polimorfizmów ze schizofrenią.

Praca finansowana z projektu MNiSW „Badania asocjacyjne genów kandydujących metodą TDT w schizofrenii” nr NN 402 282 533.

Ассоциативные семейные исследования полиморфизмов генов: DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT, COMT при шизофрении

Содержание

Задание. Определение частоты передачи аллелей шести кандидатских генов (связанных с допаминовой гипотезой шизофрении) родителями их, болеющих шизофренией детям. Анализ проведен на генах: DRD1 (полиморфизм -48A/G), DRD2 (полиморфизм -141 C Ins/Del), DRD3 (полиморфизм Ser9Gly), DRD4 (полиморфизм 521C/T), DAT (полиморфизм Val108/158Met), DAT (полиморфизм VNTR in 3'-UTR, COMT).

Метод. В исследовании приняло участие 116 семей (больные с диагнозом шизофрении и двое родителей). Психическое состояние больных и их родителей были оценены на основании структурного анамнеза SCiD, относящийся к нарушениями I оси DSM-IV. У всех родителей больных, принимающих участие в исследовании не отмечено психических нарушений.

Проанализирована ДНК, изолированная из крови методом высасывания. Генотипные определения исследованных полиморфизмов проведены на основании метода PCR, с использованием анализа PCR-RELP (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, COMT) и PCR-VNTR (DAT). Статистический анализ частоты передачи аллелей проведен с использованием метода TDT. Для анализа неравновесия трансмиссии аллелей исследованных полиморфизмов применена программа Haploview V.3.2.

Результаты. В предложенном исследовании не отмечено связи анализируемых генов DRD2 (-141C Ins/Del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT (VNTR), COMT (Val108/158Met) с шизофренией.

В случае полиморфизма -48A/G гена DRD1 обнаружен статистический тренд в направлении частой передачи аллели А гена DRD1 родителями их, болеющих шизофренией, детям ($p = 0,091$).

Выводы. Наблюдаемый тренд, относящийся к гену DRD1 необходимо оценивать осторожно. Возможно, что за наблюдаемый тренд ответственный может быть иной, сопряженный с полиморфизмом 48A/G вариант.

Assoziative Familienstudien an DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT, COMT Gen-Polymorphismen in Schizophrenie

Zusammenfassung

Ziel der Studie. Die Bestimmung der Häufigkeit der Übertragung der Allelen sechs Kandidaten – Gene (Anknüpfen an die Dopamin-Hypothese der Schizophrenie) von den Eltern ihren an Schizophrenie erkrankten Kinder. Analysiert wurden die Gene: DRD1 (-48A/G-Polymorphismus), DRD2 (141C Ins/Del-Polymorphismus), DRD3 (Ser9Gly-Polymorphismus), DRD4 (-521C/T-Polymorphismus), DAT (VNTR in 3'-UTR-Polymorphismus), COMT (Val108(158)Met-Polymorphismus).

Methode. An die Studie wurden 116 Familien eingeschlossen (Kranke mit der diagnostizierten Schizophrenie und beide Elternteile). Das psychische Befinden der Patienten und ihrer Eltern wurde nach dem strukturalisierten Interview SCID beurteilt – zu Störungen der I Achse, DSM IV. Bei allen Eltern der Patienten, die an die Studie eingeschlossen wurden, wurden keine psychischen Störungen diagnostiziert. Analysiert wurde RNA, isoliert durch Aussalzen aus dem peripheren Blut. Die genotype Bestimmungen der untersuchten Polymorphismen wurden mit der PCR-Methode, mit Hilfe der PCR-RFLP -Analyse (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, COMT) und PCR-VNTR (DAT) -Analyse durchgeführt. Die statistische Analyse der Häufigkeit der Allelen – Übertragung wurde mit der TDT- Methode durchgeführt. Zur Analyse der Ungleichgewicht der Allelen – Transmission der untersuchten Polymorphismen wurde das Programm Haploview v.3.2 benutzt.

Ergebnisse. In der besprochenen Studie wurden keine Zusammenhänge der analysierten Gene-Polymorphismen: DRD2 (-141C Ins/Del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT (VNTR), COMT (Val108(158)Met) mit der Schizophrenie gefunden. Bei dem -48A/G - Polymorphismus vom DRD1 – Gen wurde ein statistischer Trend in Richtung einer häufigeren Allelen-Übertragung von den Eltern an ihre an Schizophrenie erkrankten Kinder beobachtet ($p=0,091$).

Schlussfolgerungen. Der beobachtete Trend soll mit Vorsicht betrachtet werden. Es ist möglich, dass für den beobachteten Trend eine andere Variante verantwortlich ist, die mit -48A/G in Verbindung steht.

L'analyse familiale des associations des polymorphismes des gènes DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT, COMT pendant la schizophrénie

Résumé

Objectif. Définir la transmission des allèles de six gènes candidats (liés avec l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie) par les parents aux leurs enfants schizophrènes. On analyse les gènes suivants : DRD1 (polymorphisme -48A/G), DRD2 (polymorphisme – 141C ins/del), DRD3 (polymorphisme Ser9Gly), DRD4 (polymorphisme -521C/T), DAT (polymorphisme VNTR w 3'-UTR), COMT (polymorphisme Val108(158)Met).

Méthode. On examine 116 familles (patients souffrant de la schizophrénie et leurs deux parents) avec le questionnaire SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders). Chez les parents on ne diagnostique pas de troubles psychiques. On analyse aussi l'ADN (acide désoxyribonucléique) du sang périphérique avec le relargage. Les polymorphismes sont examinés avec les méthodes : PCR-RFLP (pour DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, COMT), PCR-VNTR (DAT). L'analyse statistique de la fréquence des transmissions des allèles est faite avec la méthode TDT. Pour l'analyse du déséquilibre des transmissions des allèles des polymorphismes examinés on use le programme Haploview v.3.2.

Résultats. On ne trouve pas de corrélation des polymorphismes examinés : DRD2 (141C ins/del), DRD3 (Ser9Gly), DRD4 (-521C/T), DAT(VNTR), COMT (Val 108(158)Met) et de la schizophrénie. Dans le cas du polymorphisme -48A/G du gène DRD1 on observe la tendance à la plus fréquente transmission de l'allèle A du gène DRD1 par les parents aux enfants – patients ($p=0,091$).

Conclusions. Cette tendance observée du gène DRD1 doit être traitée avec précaution car il est possible qu'elle se lie avec l'autre variant du polymorphisme -48A/G.

Piśmiennictwo

1. Carlsson A, Lindquist M. *Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and norepinephrine in mouse brain.* Acta Pharmacol. Toxicol. 1963; 20: 140.
2. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfeld N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D. *Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method.* Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1997; 94 (6): 2569–2574.
3. 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.
4. Crow TJ. *Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine.* Brit. J. Psychiatry 1980; 137: 383.
5. Andreasen NC, Olsen S. *Negative versus positive schizophrenia: Definition and validation.* Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39: 789.
6. Seeman P. *Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia.* Synapse 1987; 1 (2): 133–152.
7. Pużyński S, Rybakowski J. *Neurobiologia zaburzeń psychicznych.* W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wiórka J, red. *Psychiatria.* Tom I. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002, s. 151–178.
8. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, Weiss R, Cooper TB, Mann JJ, Van Heertum RL, Gorman JM, Laruelle M. *From the cover: increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia.* Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2000; 97 (14): 8104–8109.
9. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. *Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited.* Cereb. Cortex 2000; 10 (11): 1078–1092.
10. Kapur S, Mizrahi R, Li M. *From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis.* Schizophr. Res. 2005; 79 (1): 59–68.
11. Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. *Risk factors for schizophrenia – all roads lead to dopamine.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2007; 17, suppl. 2: 101–107.
12. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition.* Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.

13. *International classification of diseases – tenth revision (ICD-10). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*: Geneva: WHO; 1992.
14. 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)*.
15. Miller SA, Dykes D, Plesky HF. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16: 1215.
16. Kang AM, Palmatier MA, Kidd KK. *Global variation of a 40-bp VNTR in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3)*. *Biol. Psychiatry* 1999; 46 (2): 151–160.
17. McGuffin P i in. *Schizophrenia*. W: McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MV, Thapar A, Gottesman II, red. *Seminars in psychiatric genetics*. Londyn: Royal College of Psychiatrists; 1994, s. 87–109.
18. Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. *Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM)*. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 52 (3): 506–516.
19. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. *Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps*. *Bioinform.* 2005; 21 (2): 263–265.
20. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, Burrell GJ, Rice JP, Nertney DA, Olincy A, Rozig P, Vinogradov S, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Crowe RR, Cloninger CR, Martinez M, Gejman PV. *No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics*. *Am. J. Psychiatry* 2008;165 (4): 497–506. E-pub. 2008, Jan. 15. Erratum in: *Am. J. Psychiatry* 2008;165 (10): 1359.
21. Shi J, Gershon ES, Liu C. *Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes*. *Schizophr. Res.* 2008;104 (1–3): 96–107. E-pub. 2008, Aug. 20.
22. Gamma F, Faraone SV, Glatt SJ, Yeh YC, Tsuang MT. *Meta-analysis shows schizophrenia is not associated with the 40-base-pair repeat polymorphism of the dopamine transporter gene*. *Schizophr. Res.* 2005 1; 73 (1): 55–58.
23. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. *Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database*. *Nat. Genet.* 2008; 40 (7): 827–834.
24. Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis CN, Papadimitriou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Owen MJ i in. *A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia*. *Mol. Psychiatry* 1998; 3 (2): 141–149.
25. Owen MJ, O'Donovan MC, Gottesman II. *Schizophrenia*. W: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II, red. *Psychiatric genetics and genomics*. Oxford University Press; 2002, s. 247–266.

Adres: Paweł Kapelski
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytetu Medycznego
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 12.01.2010
Zrecenzowano: 22.02.2010
Otrzymano po poprawie: 30.03.2010
Przyjęto do druku: 8.04.2010

ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND PSYCHOTHERAPY

Volume 12 Issue 2 June 2010

- 5 Association analysis of polymorphisms of the NTRK2 and BDNF genes with bipolar affective disorder in a Polish sample**
Monika Dmitrzak-Węglarz, Maria Skibińska, Aleksandra Szczepankiewicz, Anna Leszczyńska-Rodziewicz, Paweł Kapelski, Piotr Czernski, Joanna Hauser
- 19 A comparative study of adolescent depression among high school pupils in a large Polish city**
Renata Modrzejewska, Jacek Bomba
- 25 Associations between deliberate self-harm episodes in psychiatrically hospitalised youth and the type of mental disorders and selected environmental factors**
Dorota Warzocha, Tomasz Pawelczyk, Agnieszka Gmitrowicz
- 33 Perception of parental attitudes in homosexual, bisexual and heteroseksual individuals**
Marcin Kwiatkowski
- 45 Patients' and doctors' attitudes towards bipolar disorder – do we share our beliefs?**
Grzegorz Mączka, Marcin Siwek, Michał Skalski, Bartosz Grabski, Dominika Dudek
- 53 Usefulness of the concepts of deficit and defect in the psychotherapeutic process**
Paweł Glita
- 63 Research on consequences of the Holocaust**
Katarzyna Prot
- 73 The use of the Internet to break the mental disability. Self-experience**
Paweł Bronowski, Maryla Sawicka, Sylwia Kluczyńska, Karina Kosznik-Waląg