

Analiza genów kandydujących związanych z predyspozycją do schizofrenii i z efektem leczenia przeciwpsychotycznego

Associations between candidate genes with schizophrenia susceptibility and the treatment efficiency

Piotr Tybura, Anna Grzywacz, Agnieszka Samochowiec,
Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii PAM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

Summary

Aim. The aim of the study was to find genetic markers which can have influence on susceptibility of paranoid schizophrenia and the treatment efficiency measured by the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). We analysed the gene polymorphisms: dopamine receptor – DRD2 (Taq 1A, in egzon 8, – 141 C ins/del), dopamine transporter – DAT, kainate receptor – GRIK3, serotonin transporter – SERT, serotonin receptor – 5HT2A, mono amine oxidase A – MAO-A, catechol O-methyl transferase – COMT.

Method. One hundred four Polish patients with the diagnosis of paranoid schizophrenia were recruited as the study group. To obtain the diagnosis meeting the ICD–10 criteria, we used the Polish version of CIDI – Composite International Diagnostic Interview. Exclusion criteria included serious neurological disorders, major somatic disorders impairing cognitive functions and diagnosed mental impairment. The intensity of psychopathological symptoms was examined using the PANSS. Genomic DNA was extracted from leucocytes using the Miller’s salting method. Polymorphisms were studied by the PCR (Polymerase Chain Reaction) method using RFLP (Restriction Fragments Length Polymorphism) and VNTR (Variable Number Tandem Repeat) technique.

Statistical analyses were performed by the Statistica computer program, specifically Pearson’s chi-square test. Associations between the treatment progress and the genotype were studied by analysis of variance (ANOVA).

Results. We did not find associations between investigated gene polymorphisms and susceptibility of paranoid schizophrenia. Probably, there is no influence of studied polymorphisms on the treatment efficiency.

Conclusions. No differences were found in the genotypes distribution in the studied gene polymorphisms between the whole schizophrenics and the control group. No association was found between any particular genotype and the effect of antipsychotic treatment.

Słowa kluczze: schizofrenia, polimorfizm, farmakogenetyka

Key words: schizophrenia, polymorphism, pharmacogenetics

Wstęp

Ryzyko zachorowania na schizofrenię wynosi dla populacji ogólnej 0,5–1% w ciągu całego życia. Przyczyny choroby nadal nie zostały wyjaśnione; ogólnie można przyjąć, że znaczenie mają czynniki genetyczne i środowiskowe. Analizie poddaje się geny kandydujące, potencjalnie mające związek z wystąpieniem choroby. Do grupy tej można obecnie zaliczyć: NRG1, DTNBP1, G72, DISC1, CAPON, ZDHHC8, TAAR6, EPN4, receptory GAB(A), PPP3PC, DAAO, RGS4, COMT, PRODH [1]. Biochemiczne koncepcje schizofrenii skupiają się na badaniu szeregu układów neuroprzekaźnikowych. Najbardziej popularna jest teoria dopaminergiczna Carlssona, która zakłada nadaktywność układu dopaminergicznego u pacjentów ze schizofrenią. Z kolei Wooley i Shaw, obserwując efekty działania LSD, wysunuli hipotezę o wpływie zaburzeń przewodnictwa serotoninergicznego na zachorowanie. Kolejnym neurotransmiterem podejrzewanym o wpływ na zachorowanie jest kwas glutaminowy. Wpływa on na rozwój OUN oraz prawdopodobnie jest powiązany z dysfunkcjami poznawczymi.

W ostatnich latach doszło do dynamicznego rozwoju farmakogenetyki, dziedziny próbującej wyjaśnić związki pomiędzy zmiennościami genetycznymi a skutecznością leków.

Cel pracy

Celem badań była

- 1 – analiza asocjacji pomiędzy częstotliwością występowania określonych genotypów a występowaniem schizofrenii paranoidalnej; badano gen receptora dopaminowego D2 (dla egzonu 8, Taq 1A,-141 C ins/del), gen transportera dopaminy DAT 40 bp VNTR, gen receptora kainowego układu glutaminergicznego GRIK3 RFLP, gen transportera serotoniny SERT (Scl 6A4) VNTR 17q11.1-q12, gen receptora 5 HT2A N1a III RFLP, gen monoaminooksydazy A, gen katecholo-o-metylotransferazy RFLP Val108(158)Met;
- 2 – ocena skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego w zależności od występujących polimorfizmów badanych genów, dokonywana za pomocą PANSS.

Materiał

W badaniu wzięło udział 104 pacjentów – 51 mężczyzn i 53 kobiety. Średnia wieku wynosiła 32,15 roku ($\pm 11,54$), w tym mężczyzn 28,92 ($\pm 9,81$) i kobiet 35,26 ($\pm 12,29$). Średni wiek zachorowania wynosił w całej grupie 25,43 roku ($\pm 7,23$) – kobiet 27,83 ($\pm 7,72$), mężczyzn 22,94 ($\pm 5,76$). Średni czas trwania choroby wśród kobiet wynosił 7,43 roku ($\pm 8,26$), u mężczyzn 5,98 ($\pm 7,13$), w całej grupie badanej 6,72 ($\pm 7,73$), i nie różnił się istotnie pomiędzy płciami ($p = 0,340$). Do ustalenia diagnozy według ICD-10 została użyta polska wersja Ustrukturyzowanego Międzynarodowego Wywiadu Diagnostycznego (CIDI). Kryteria wyłączające z udziału w badaniu obejmowały poważne schorzenia neurologiczne, ciężkie choroby somatyczne upośledzające funkcje poznawcze, rozpoznane upośledzenie umysłowe.

Grupa kontrolna liczyła 234 osoby z wykluczonymi zaburzeniami psychicznymi na podstawie wywiadu i testu PRIME-MD – 120 kobiet i 114 mężczyzn. Średnia wieku grupy kontrolnej wynosiła 31,89 roku ($\pm 7,99$), mężczyzn 29,55 ($\pm 7,47$), kobiet 34,11 ($\pm 7,86$). Protokół badania zaakceptowała Komisja Bioetyczna Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Osoby biorące udział w badaniu wyraziły pisemną zgodę. Rekrutacja odbywała się w Klinice Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

Metoda

Nasilenie objawów psychopatologicznych mierzono za pomocą skali PANSS [2]. Oceny dokonywano przed włączeniem terapii ($n = 104$, PANSS = 95,7), po 14 ($n = 89$, PANSS = 77,5), 42 ($n = 69$, PANSS = 68,7) i 84 ($n = 63$, PANSS = 57,9) dniach leczenia. Metodą prostej randomizacji pacjenci zostali przydzieleni do grupy leczonej neuroleptykiem klasycznym – perazyną ($n = 33$), i/lub neuroleptykiem atypowym – olanzapiną ($n = 39$) lub ziprasidonem ($n = 32$) [3]. Stosowane dawki były zgodne ze standardami leczenia schizofrenii i zaleceniami producenta leku.

Genomowy DNA uzyskano metodą wysalania [4]. Określenie polimorfizmów DNA przeprowadzono z zastosowaniem polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) [5]. Następnie przeprowadzono analizę polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP) lub zmiennej liczby powtórzeń tandemowych (VNTR) [6]. Wspomniane techniki wymagają rozdzielania elektroforetycznego pozwalającego uszeregować cząsteczki DNA w zależności od ich długości.

Analizy statystycznej dokonano używając programu komputerowego Statistica. Częstość genotypów określono stosując test χ^2 Pearsona. Poziom istotności (p) wynosił 0,05 lub mniej. W analizie farmakogenetycznej zastosowano analizę wieloczynnikową ANOVA.

Moc statystyczna dla każdego z genotypów była oszacowana jako różnica większa niż 10% redukcji średniego wyniku w PANSS i wielkości grupy ≥ 20 . Rozkład procentowy redukcji wyniku PANSS wskazywał, że siła statystyczna w naszym wstępnym badaniu, wykrywająca definiowaną różnicę, przy $p < 0,05$ osiągnęła 0,8. Zaobserwowano istotne odchylenie od prawa Hardy’ego–Weinberga w stosunku do polimorfizmu genu COMT w grupie kontrolnej ($p = 0,03$). Dla wszystkich pozostałych polimorfizmów prawo to było zachowane.

Wyniki

Na podstawie badania nie stwierdzono asocjacji pomiędzy genotypami polimorfizmów analizowanych genów a zwiększoną podatnością na zachorowanie. W badanych grupach częstość występowania poszczególnych genotypów nie różniła się znamienne. Tabela 1 – na następnej stronie.

W celu oceny postępów leczenia wyznaczono wskaźnik poprawy: iloraz różnicy średnich wyników PANSS przed włączeniem leczenia i w jego kolejnych etapach przez średni wynik PANSS na początku terapii. Miało to na celu uniknięcie pewnego

zafałszowania wyników, z powodu dużych rozbieżności w nasileniu objawów psychopatologicznych w trakcie trwania badania.

Tabela 1. Analiza związku badanych polimorfizmów z występowaniem schizofrenii paranoidalnej

GENOTYP	GRUPA BADANA		GRUPA KONTROLNA		p
gen transportera dopaminy (Scl 6A3) 40 bp VNTR					
9/10 VNTR	36	35,29%	79	33,91%	p = 0,771
10/10 VNTR	59	57,84%	142	60,94%	
9/9 VNTR	7	6,86%	12	5,15%	
gen receptora dopaminowego D₂ (DRD2) Hpa II RFLP					
ins/ins	79	77,45%	189	80,77%	p = 0,726
ins/del	22	21,57%	42	17,95%	
del/del	1	0,98%	3	1,28%	
gen receptora dopaminowego D₂ Taq 1A					
A1/A1	5	4,85%	8	3,42%	p = 0,779
A1/A2	33	32,04%	72	30,77%	
A2/A2	65	63,11%	154	65,81%	
gen receptora dopaminowego D₂ egzonu 8 G/A					
AA	58	56,86%	119	50,85%	p = 0,379
GG	8	7,84%	14	5,98%	
AG	36	35,29%	101	43,16%	
gen transportera serotoniny (Scl 6A4) VNTR 17q11.1-q12					
LL	47	45,19%	100	42,74%	p = 0,219
LS	40	38,46%	109	46,58%	
SS	17	16,35%	25	10,68%	
gen receptora serotoninowego 5HT2A					
CC	33	32,04%	87	37,83%	p = 0,166
TC	49	47,57%	114	49,57%	
TT	21	20,39%	29	12,61%	
gen receptora kainowego GRIK3 RFLP					
TT	7	6,73%	20	8,62%	p = 0,823
GG	56	53,85%	125	53,88%	
TG	41	39,42%	87	37,50%	
gen monoaminooksydazy A VNTR					
4/4 VNTR	58	55,77%	140	60,09%	p = 0,648
3/4 VNTR	27	25,96%	50	21,46%	
3/3 VNTR	19	18,27%	43	18,45%	

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

gen katecholo-o-metylotransferazy RFLP Val108(158)Met*					
met/met	27	26,73%	59	25,21%	p = 0,129
val/met	47	46,53%	133	56,84%	
val/val	27	26,73%	42	17,95%	

* W przedstawionym badaniu zaobserwowano istotne odchylenie od prawa Hardy'ego–Weinberga w stosunku do polimorfizmu Val108(158)Met genu COMT w grupie kontrolnej (p = 0,03).

Nie stwierdzono, aby którakolwiek ze zmienności genetycznych sprzyjała lepszej lub gorszej odpowiedzi na leczenie przeciwpsychotyczne. Analizie nie poddawano rodzaju zastosowanego leku, ani nie dokonano podziału badanej populacji ze względu na płeć. Uzyskane w ten sposób podgrupy miałyby niską liczebność, co mogłoby powodować uzyskiwanie fałszywych wyników.

Tabela 2. Wpływ badanych polimorfizmów na efekt leczenia przeciwpsychotycznego oszacowany na podstawie wskaźnika poprawy (iloraz różnicy średnich wyników PANSS przed włączeniem leczenia i w jego kolejnych etapach przez średni wynik w PANSS na początku terapii) – analiza przeprowadzona za pomocą wieloczynnikowej ANOVA

PANSS 0-84						
Genotyp	N	Średnie	Odch. std.	Mediana	F	p
DAT						
9/10 VNTR	20	0,37	0,13	0,38	0,67	0,514
10/10VNTR	32	0,42	0,16	0,44		
9/9 VNTR	3	0,40	0,08	0,41		
DRD2 - 141 C ins/del						
ins/ins	43	0,41	0,15	0,43	0,63	0,431
ins/del	12	0,37	0,17	0,39		
del/del	0	--	--	--		
DRD2 egzonu 8						
AA	33	0,41	0,17	0,44	0,07	0,929
GG	4	0,40	0,04	0,40		
AG	18	0,39	0,13	0,41		
DRD2 Taq 1A						
A1/A1	2	0,32	0,17	0,32	1,24	0,297
A1/A2	17	0,35	0,19	0,40		
A2/A2	37	0,42	0,14	0,43		
COMT						
val/met	18	0,34	0,17	0,39	1,22	0,303
met/met	18	0,42	0,14	0,43		
val/val	17	0,39	0,15	0,42		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

MAO A						
4/4 VNTR	34	0,38	0,13	0,41	0,44	0,643
3/4 VNTR	18	0,40	0,21	0,44		
3/3 VNTR	4	0,46	0,10	0,49		
SERT						
LL	25	0,43	0,13	0,44	1,32	0,277
Ls	22	0,35	0,19	0,41		
ss	9	0,40	0,14	0,37		
5HTR2A						
CC	16	0,40	0,22	0,46	0,04	0,958
TC	25	0,39	0,11	0,41		
TT	15	0,39	0,16	0,44		
GRIK3						
TT	4	0,43	0,11	0,45	0,54	0,585
GG	35	0,38	0,18	0,41		
TG	17	0,42	0,10	0,43		

Omówienie wyników

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono, aby którykolwiek genotyp występował częściej wśród pacjentów ze schizofrenią. Analizę polimorfizmu genu transportera dopaminy prowadził Li i wsp. [7], Daniels i wsp. [8], Hauser i wsp. [9]. Badania przeprowadzone metodą TDT przez Kapelskiego i wsp. na populacji polskiej podobnie jak powyższe dały wyniki negatywne [10]. W 2005 roku Gamm i wsp. w metaanalizie nie wykazali związku polimorfizmu genu DAT z chorobą [11].

Wyniki w zakresie polimorfizmu DRD2 - 141 C ins/del są zbieżne z większością wcześniejszych prac. Hori i wsp. [12], Li i wsp. [13], Kapelski i wsp. [10,14] nie stwierdzili związku niniejszego polimorfizmu ze schizofrenią. Prace potwierdzające związek tego polimorfizmu są sprzeczne. Arinami i Ohara [15,16] obserwowali częstsze występowanie allelu -141C ins. Natomiast Breen i wsp. w metaanalizie zauważyli u chorych częstsze występowanie allelu -141C del [17].

Ambrosio i wsp. w 2004 roku nie obserwowali asocjacji polimorfizmu genu receptora dopaminy DRD2 Taq 1A ze schizofrenią [18]. Behravan i wsp. również nie stwierdzili jego związków ze schizofrenią, jednak praca wykonana była na małych populacjach [19]. W przeciwieństwie do nich Dubertret i wsp. w 2001 roku wykazali, że allel A2 częściej występuje u chorych ze schizofrenią [20].

Polimorfizm genu receptora dopaminy DRD2 Egzonu 8 G/A wydaje się nie mieć związku ze schizofrenią. Dyskusja z wcześniejszymi doniesieniami jest trudna ze względu na skąpe informacje na ten temat.

Wyniki niniejszej pracy wobec polimorfizmu genu COMT nie są miarodajne, ponieważ zaobserwowano istotne odchylenie od prawa Hardy'ego–Weinberga w stosunku do grupy kontrolnej ($p=0,03$). Część badaczy nie znalazła asocjacji tego polimorfizmu z chorobą [10], jednak Li i wsp. [21] oraz Kunugi i wsp. [22] w badaniach typu TDT (Transmission Disequilibrium Test) zaobserwowali preferencyjne przekazywanie allelu walinowego. Ohmori i wsp., obserwowali częstsze pojawianie się allelu metioninowego u osób chorych na schizofrenię [23]. Fan i wsp. przeprowadzając metaanalizę uzyskali wyniki negatywne. [24].

Badania na temat związku polimorfizm genu monoaminooksydazy A z podatnością na schizofrenię dość jednoznacznie przeczą takiemu wpływowi. De Lisi i wsp. [25], oraz Norton i wsp. [26] nie znajdują asocjacji polimorfizmu w obrębie promotora genu MAO-A ze zwiększoną zachorowalnością. Większość obserwacji polimorfizmu genu transportera serotoniny wyklucza jego związek z podatnością na zachorowanie. Do takich prac należą badania Stöber i wsp. [27], de Oliveira i wsp. [28], Kapelski i wsp. [29,30]. Podobnie większość wcześniejszych prac wskazuje na brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem T102C genu receptora serotoninowego 2A, a podatnością na schizofrenię [30], jednak Erdmann i wsp. [31] wiązał częstsze występowanie allelu C z pojawieniem się schizofrenii a Tay i wsp. stwierdził asocjację z allelem T [32]. Rozstrzygnięcia nie przyniosły również metaanalizy, ponieważ Abdomaleky i wsp. [33] oraz Badner i wsp. [34] stwierdzili asocjację allelu C ze schizofrenią, jednak Li i wsp. również w metaanalizie żadnej zależności nie odnaleźli [35].

Polimorfizm genu receptora kainowego GRIK3 w porównaniu z poprzednimi jest jeszcze mało poznany. Lai i wsp. zaprzeczyli występowaniu wpływu badanego polimorfizmu na zapadalność na schizofrenię [36], niemniej badanie przeprowadzone na populacji włoskiej wykazało częstsze występowanie allelu walinowego u osób dotkniętych chorobą [37].

W prezentowanym badaniu nie zaobserwowano, aby którykolwiek z analizowanych polimorfizmów wywierał szczególny wpływ na skuteczność leczenia przeciwpsychotycznego. W przeciwieństwie do badań asocjacyjnych, analiz fakmakogenetycznych jest zdecydowanie mniej, często wykonywane są one na stosunkowo małych populacjach. Również w prezentowanej pracy grupa badana nie była na tyle liczna, aby uzyskane wyniki traktować jako ostateczne.

W dwóch niezależnych badaniach Himei i Wu obserwowano gorszą odpowiedź terapeutyczną u pacjentów z allelem Del polimorfizmu genu DRD2 -141C Ins/Del. W badaniu na populacji amerykańskiej zauważono dłuższy czas oczekiwania na efekt terapeutyczny u chorych z genotypem Del niż u pacjentów Ins/Ins [38].

Zakres badań, jakie przeprowadzono wcześniej na temat związku polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego DRD2 Taq1A ze skutecznością leczenia schizofrenii był niewielki. Zauważono, że pacjenci heterozygotyczni wykazują lepszą odpowiedź na haloperidol, niż chorzy homozygotyczni [39]. W innym badaniu nie wykazano związku tego polimorfizmu z odpowiedzią na chlorpromazynę [40].

Występowanie polimorfizmu genu receptora dopaminy DRD2 w egzonie 8 wpływa na ekspresję genu. Jest bardzo mało danych na temat tego polimorfizmu w kontekście

schizofrenii, u już tym bardziej w kwestii leczenia przeciwpsychotycznego, stąd trudno odnieść się do uzyskanych wyników.

Z pojedynczych doniesień wynika, że polimorfizm genu DAT nie wpływa na leczenie, ale zagadnienie wymaga zdecydowanie dokładniejszych i liczniejszych opracowań [7,8].

Funkcjonalny polimorfizm Val108/158Met był badany, jako możliwy mediator odpowiedzi na leczenie. W kilku badaniach lepiej reagowali pacjenci z genotypem Met/Met, poprawa był szczególnie widoczna w zakresie objawów negatywnych i poznawczych [41,42]. Herken i wsp. zaobserwowali, że pacjenci homozygotyczni Met/Met uzyskują wyższą punktację w skali BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), również częściej oni mają zaostrzenia wymagające hospitalizacji [43]. Kirchheiner i wsp. stwierdzają, że osoby ze schizofrenią z niższą aktywnością enzymu COMT są bardziej odporne na leczenie przeciwpsychotyczne [44].

Część badaczy wykazuje zależność pomiędzy polimorfizmem 102-T/C genu receptora serotoninowego 5HT_{2A}, a leczeniem. Niemniej wyniki bywają zupełnie sprzeczne. Arranz i wsp. wykazali gorszą odpowiedź na leczenie klozapiną wśród pacjentów z genotypem C/C, co potwierdzili w późniejszej metaanalizie [45]. Natomiast Lane i wsp. wykazali związek powyższego genotypu z lepszą odpowiedzią na risperidon, ale wśród pacjentów azjatyckich [46]. Większość poszukiwań farmakogenetycznych dała jednak wyniki negatywne.

Arranz i wsp. wskazują, że polimorfizm genu transportera serotoniny może mieć związek z leczeniem klozapiną. Allel krótki tego polimorfizmu może odpowiadać, za gorszą reakcją na klozapinę [47]. Innym badaczom tej zależności nie udało się wychwycić.

Badacze podejrzewają, że NMDA może wpływać na skuteczność leków przeciwpsychotycznych, szczególnie na skuteczność olanzapiny i risperidonu. Farmakogenetyka układu glutaminergicznego nie została dokładnie zbadana i nie znaleziono wyraźnych związków pomiędzy leczeniem przy użyciu neuroleptyków a wariantami występujących tu genów.

Analizując polimorfizm genu monoaminoooksydazy A warto przytoczyć pracę Kirchheiner i wsp. z 2004 roku. Autorzy tego doniesienia analizowali poszczególne genotypy polimorfizmów genów enzymów COMT i MAO-A, biorąc pod uwagę ich funkcjonalny charakter i znaczenie w metabolizmie amin biogennych. Badacze zaobserwowali, że u osób z niską aktywnością tych enzymów nawet sześć razy wzrastało ryzyko niepowodzenia terapii. Potwierdza to związek pomiędzy synergistycznym działaniem genów, a skutecznością terapii [44]. Autor niniejszej pracy podejmował wcześniej temat wpływu polimorfizmów genów MAO-A i COMT na skuteczność leczenia przeciwpsychotycznego. Praca wykonana jednak była na mniejszej grupie pacjentów, natomiast uzyskane wyniki są zbieżne z uzyskanymi obecnie [48].

Wnioski

1. W przeprowadzonym badaniu nie wykazano związku analizowanych polimorfizmów z występowaniem schizofrenii paranoidalnej.

2. Analizowane polimorfizmy nie miały również wpływu na odpowiedź terapeutyczną u pacjentów ze schizofrenią paranoidalną przyjmujących leki przeciwpsychotyczne.
3. Na tym etapie badań konieczne jest dalsze zbieranie materiału badawczego, a wyniki ze względu na małą liczebność grupy badanej należy traktować jako wstępne.

Анализ генов кандидатов, связанных с предрасположенностью к шизофрении

Содержание

Задание. Изыскание генетических факторов, могущих влиять на предрасположенность к шизофрении параноидального типа, а также на эффективность привопсихотического лечения, оцененного шкалой ПАНСС (Позитивные и негативные синдромы шкалы). Проанализированы полиморфизмы генов допаминового рецептора ДРД2 (ТАГ 1 А для экзона 8, -141 Ц инс/дель), транспорера доamina – ДАТ, каневого рецептора глутамиэргической системы ГРИК3, транспортера серотонина – СЕРТ, серотонинового рецептора 5HT2A, монооксидазы А – МО-А, катехол-о- метилотрансферазы СОМТ.

Метод. Для проведения исследований отбрано 104 польских пациентов с диагнозом параноидальной шизофрении. Для диагностики шизофрении использованы Критерии международной классификации 10 персмотра с использованием польской версии СИДИ – Composite International Diagnostic Interview. Критерии исключения охватывали умственную отсталость, серьезные неврологические болезни, соматические нарушения, ограничивающие познавательные функции. Утяжеление психопатологических симптомов были оценены при помощи шкалы ПАНСС. Геновая ДНК получена из лейкоцитов методом высаливания Миллера. Полиморфизмы исследованы методом ППР (при использовании техник РФЛП (Polimerase Chain Reaction и VNTR (Variable Number Tandem Repeat). Статистический анализ проведен при помощи компьютерной программы Статистика, используя при этом теста ПEARсона χ^2 . Связь между эффективностью лечения и генотипами были оценены при помощи анализа вариантности (АНОВА).

Результаты. Не найдены ассоциации между исследованными полиморфизмами и склонностью к развитию шизофрении, параноидального типа. По-видимому, нет также связи между исследованными изменчивыми и эффективностью противопсихотического лечения.

Выводы. Установлено отсутствие в дистрибции исследованных генотипов между группой больных параноидальной шизофренией и контрольной группой. Не отмечено связи между определенным генотипом и эффективностью лечения.

Analyse der Vulnerabilität für Schizophrenie und antipsychotische Behandlung verantwortlicher Kandidatengene

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der Studie war die Suche nach den genetischen Faktoren, die mit Vulnerabilität für die paranoide Schizophrenie im Zusammenhang stehen können und für die Wirksamkeit der antipsychotischen Behandlung, gemessen mit der PANSS – Skala verantwortlich sind. Man analysierte die Polymorphismen folgender Gene: Dopaminrezeptor DRD2 (Taq 1A, für Exon 8, 141 C Ins/Del), Dopamintransporter – DAT, Kainat-Rezeptor des glutamatergen Systems GRIK3, Serotonintransporter – SERT, Serotoninrezeptor – 5HT2A, Monoaminoxidase A – MAO-A, Catechyl-O-Methyltransferase – COMT.

Methode. An die untersuchte Gruppe wurden 104 polnische Patienten mit der diagnostizierten paranoiden Schizophrenie eingeschlossen. Zur Diagnosestellung nach ICD-10 – Kriterien wurde die polnische Version von CIDI – Composite International Diagnostic Interview eingesetzt. Die Kriterien für den Ausschluss umfassten: geistliche Behinderung, ernsthafte neurologische Erkrankungen, somatische Erkrankungen, die die kognitiven Funktionen beschränken. Die Intensität der psychopathologischen Symptome wurde mittels der PANSS-Skala bewertet. Genom-DNA wurde

mit der Aussalzen-Methode von Miller erzielt. Die Polymorphismen wurden mit der PCR-Methode (Polymerase Chain Reaction) mittels RFLP- und VNTR -Techniken untersucht. Die statistische Analyse wurde mit dem Computerprogramm Statistic durchgeführt, mit dem Pearson-Test Chi-Quadrat.

Ergebnisse. Es wurden keine Assoziationen zwischen den untersuchten Polymorphismen und der Vulnerabilität für eine Schizophrenie festgestellt. Wahrscheinlich gibt es auch keinen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen und der Wirksamkeit der antipsychotischen Behandlung.

Schlussfolgerungen. Es gibt keine Unterschiede in der Verteilung der untersuchten Genotype zwischen der Gruppe der Personen mit paranoider Schizophrenie und der Kontrollgruppe. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem besonderen Genotyp und der Wirksamkeit der Therapie bestätigt.

L'analyse des gènes candidats liés avec la susceptibilité à la schizophrénie et de l'efficacité de la thérapie antipsychotique

Résumé

Objectif. La recherche des facteurs génétiques influant sur la prédisposition à la schizophrénie paranoïde et sur l'efficacité de la thérapie antipsychotique mesurée avec l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). On analyse les polymorphismes des gènes : récepteur de la dopamine – DRD2 (Taq 1 A, pour l'exon 8, - 141 C ins/del), transporteur de dopamine – DAT, récepteur de kaïnate - GRIK3, transporteur de la sérotonine – SERT, récepteur de la sérotonine – 5HT2A, monoamine oxydase A – MAO-A, catechol O-methyl transferase – COMT.

Méthode. On examine 104 patients diagnostiqués « schizophrénie paranoïde ». Pour ce diagnostique on se sert de la version polonaise de CIDI – Composite International Diagnostic Interview. Les critères d'exclusion contiennent : troubles neurologiques graves, troubles somatiques causant les dysfonctions cognitives, retard mental. L'intensité des symptômes psychopathologiques est mesurée avec l'échelle PANSS. L'ADN génomique est extrait de leucocytes en usant la méthode de relargage de Miller. Les polymorphismes sont examinés en usant la méthode PCR (Polymerase Chain Reaction) et les techniques : RFLP (Restriction Fragments Length Polymorphisme), VNTR (Variable Number Tandem Repeat). L'analyse statistique est élaborée par le programme Statistica et le teste chi-square de Pearson. Les corrélations des progrès thérapeutiques et des génotypes sont évaluées par l'analyse de variance (ANOVA).

Résultats. On ne trouve pas de corrélations des polymorphismes examinés et la susceptibilité à la schizophrénie paranoïde. Probablement il en est de même avec ces polymorphismes et l'efficacité thérapeutique.

Conclusions. Il n'y pas de différences dans la distribution des génotypes examinés dans le groupe de patients et dans le groupe de contrôle. On ne trouve pas de corrélations des génotypes particuliers et l'efficacité thérapeutique.

Piśmiennictwo

1. Gogos JA, Gerber D. *Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions. Focus the Journal of Lifelong Learning in Psychiatry Summer 2006*; Vol. IV; No3: 369–77.
2. Kay SR, Fiszbein A, Opler L. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia*. Schizophrenia Bulletin 1987, 13/2: 261–276.
3. Everitt BS, Vessely S. *Clinical Trials in Psychiatry*, 2nd Edition. Wiley, January 2008
4. Miller S, Dykes D, Plesky H. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucleic Acids Res 16:1215, 1988.

5. Saiki RK, Scharf SJ, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. *Enzymatic amplification of beta – globin sequence and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia*. Science 230: 1350–1354, 1985.
6. Grodzicker T, Williams J, Sharp P, Sambrook J. *Physical mapping of temperature – sensitive mutations of adenoviruses*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 39 Pt 1, 439-446, 1975.
7. Li T, Yang L, Wiese C, Xu CT, Zeng Z, Giros B, Caron MG, Moises HW, Liu X. *No association between alleles or genotypes at the dopamine transporter gene and schizophrenia*. Psychiatry Res 1994; 52(1): 17-23.
8. Daniels J, Williams J, Asherson P, McGuffin P, Owen M. *No association between schizophrenia and polymorphisms within the genes for debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) and the dopamine transporter (DAT)*. Am J Med Genet 1995; 60(1): 85-7.
9. Hauser J, Kapelski P, Czerski PM, Godlewski S, Dmitrzak-Węglarz M, Twardowska K, Rybakowski JK. *Lack of association between VNTR polymorphism of DAT gene and schizophrenia*. Psychiatr Pol. 2002, May-Jun; 36(3): 403-12
10. Kapelski P, Hauser J, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Węglarz M, Gorzkowska K, Pawlak J, Czerski P. *Asocjacyjne badania rodzinne polimorfizmów genów DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DAT, COMT w schizofrenii*. Psychiatr Pol 2010, 3, 405-13.
11. Gamm F, Faraone SV, Glatt SJ, Yeh YC, Tsuang MT. *Meta-analysis shows schizophrenia is not associated with 40-base-pair repeat polymorphism of the dopamine transporter gene*. Schizophr res 2005; 1; 73(1):55-8.
12. Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J. *Association analysis between two functional dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia*. Am J Med Genet 2001; 105(2): 176-8.
13. Li T, Arranz M, Aitchison KJ, Bryant C, Liu X, Kerwin RW, Murray R, Sham P, Collier DA. *Case control, haplotype relative risk and transmission disequilibrium analysis of a dopamine D2 receptor functional promoter polymorphism in schizophrenia*. Schizophr Res 1998; 32: 87-92.
14. Kapelski P, Czerski PM, Godlewski S, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. *Lack of association between 141C Ins/Del promoter polymorphism of DRD2 gene and schizophrenia*. Psychiatr Pol. 2002 May-Jun; 36(3):413-9.
15. Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. *A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia*. Human Molecular Genetics 1997; 6(4): 577-582.
16. Ohara K, Nagai M, Tani K, Nakamura Y, Ino A, Ohara K. *Functional polymorphism of -141C Ins/Del in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia*. Psychiatry Res 1998; 81(2): 117-23.
17. Breen G, Brown J, Maude S, Fox H, Collier D, Li T, Arranz M, Shaw D, StClair D. *-141 C del/ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population*. Am J Med Genet 1999; 88(4): 407-10.
18. Ambrosio AM, Kennedy JL, Macciardi F, et all. *Family association study between DRD2 and DRD3 gene polymorphisms and schizophrenia in Portuguese population*. Psychiatry Res. 2004; 124(3): 185-91.
19. Behravan J, Hemayatkar M, Toufani H, Abdollahian E. *Linkage and Association of DRD2 Gene TaqI Polymorphism with Schizophrenia in an Iranian Population*. Arch Iran Med 2008 May; 11(3): 252-6.
20. Dubertret C, Gorwood P, Gouya L, Deybach JC, Ades J. *Association excess of transmission of DRD2 haplotype in sample of French schizophrenic Patients*. Schizophr Res 2001; 49: 203-12.
21. Li T., Sham P.C., Vallada H., Xie T., Tang X., Murray R.M., Liu X., Collier D.A. *Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia*. Psychiatr Genet 1996; 6: 131-3.
22. Kunugi H., Vallada H.P., Sham P.C., Hoda F., Arranz M.J., Li T., Nanko S., Murray R.M., McGuffin P., Owen M., Gill M., Collier D.A. *Catechol-o-methyltransferase polymorphisms and*

- schizophrenia: transmission disequilibrium study in multiply affected families.* Psychiatr Genet 1997; 7: 97-101.
23. Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Terao T., Suzuki T., Mita T., Abe K.: *Association study of functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics.* Neuroscience Letters 1998; 109-12.
 24. Jin-Bo Fan, Chang-Shun Zhang, Niu-Fan Gu, Xing-Wang Li, Wei-Wei Sun, Hong-Yan Wang, Guo-Yin Feng, David St. Clair, Lin He: *Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis.* Biological Psych 2005; Vol 57 (2): 139-44.
 25. DeLisi LE, Wise CD, Potkin SG, Zalcman S, Phelps BH, Lovenberg W, Wyatt RJ. *Dopamine-beta-hydroxylase, monoamino oxidase, and schizophrenia.* Biol. Psych. 1980; 6: 895-907.
 26. Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R, Krawczak M, Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ. *Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: No evidence for association or epistasis.* Am J Med Genet 2002; 5:491-6.
 27. 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 Neurosci 1998; 248(2): 82-6.
 28. de Oliveira JR, Otto PA, Vallada H, Lauriano V, Elkis H, Lafer B, Vasquez L, Gentil V, Passos-Bueno MR, Zatz M. *Analysis of a novel functional polymorphism within the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTT) in Brazilian patients affected by bipolar disorder and schizophrenia.* Am J Med Genet 1998; 81(3): 225-7.
 29. Kapelski P, Hauser J, Dmitrzak-Weglarz M, Skibińska M, Słopeń A, Kaczmarkiewicz-Fass M, Rajewska A, Gattner K, Czerski PM. *Lack of association between the insertion/deletion polymorphism in the serotonin transporter gene and schizophrenia.* Psychiatr Pol. 2006 Sep-Oct;40(5):925-35.
 30. Kapelski P, Hauser J, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Weglarz M, Budziński B, Gorzkowska K, Czerski PM. *Lack of association between the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene, T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene and schizophrenia family based study.* Psychiatr Pol. 2010 Mar-Apr;44(2):197-206.
 31. Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, Albus M, Maier W, Korner J, Bondy B, Chen K, Shih JC, Knapp M, Propping P, Nothen MM. *Systematic screening for mutations in the human serotonin 2A (5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia.* Hum Genet 1996; 97: 614-9.
 32. Tay AH, Lim LC, Lee WL, Wong KE, Wong LY, Tsoi WF. *Association between allele 1 of T102C polymorphism, 5-hydroxytryptamine 2a receptor gene and schizophrenia in Chinese males in Singapore.* Hum Hered 1997; 47(5): 298-300.
 33. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. *Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia.* Schizophr Res 2004 Mar 1; 67(1): 53-62.
 34. Badner JA, Garshon ES. *Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia.* Mol Psychiatry 2002; 7(4): 404-11.
 35. Li D, Duan Y, He L. *Association study of serotonin 2A receptor (5HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis.* Biochem Biophys Res Commun 2006 Feb 17; 340(3): 1006-15.
 36. Lai IC, Liou YJ, Chen JY, Wang YC. *No association between the ionotropic glutamate receptor kainite 3 (GRIK 3) ser310ala polymorphism and schizophrenia.* Neuropsychobiology 2005; 51(4): 211-3.
 37. Begni S, Popoli M, Moraschi S, Bignotti S, Tura GB, Gennarelli M. *Association between the ionotropic glutamate receptor kainite 3 (GRIK 3) ser310ala polymorphism and schizophrenia.* Mol. Psychiatry 2002; 7: 416-418.

38. Lencz T, Robinson DG, Xu K, Ekholm J, Sevy S, Gunduz-Bruce H et al. *DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients*. Am J Psychiatry 2006; 163: 529–31.
39. Schafer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B et al. *Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene*. Am J Psychiatry 2001; 158: 802–4.
40. Wu S, Xing Q, Gao R, Li X, Gu N, Feng G et al. *Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients*. Neurosci Lett 2005; 376: 1–4.
41. Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Egan MF et al. *Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications*. Biol Psychiatry 2004; 56: 677–82.
42. Woodward ND, Jayathilake K, Meltzer HY. *COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia*. Schizophr Res 2007; 90: 86–96.
43. Herken H., Erdal M.E. *Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in symptomatology and prognosis*. Psychiatric Genetics 2001; 11:105-9.
44. Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M., Wong M-L., Licinio J., Roots I., Brockmoller J. *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. Molecular Psychiatry 2004; 9: 442-73.
45. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA et al. *Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response*. Schizophr Res 1998; 32: 93–9.
46. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. *Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT(2A) receptor gene*. Am J Psychiatry 2002; 159: 1593–5.
47. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna AA, Mancama D, Sodhi M et al. *Pharmacogenetic prediction of clozapine response*. Lancet 2000; 355: 1615–6.
48. Tybura P, Grzywacz A, Syrek S, Parus M, Samochowiec J. *Association of functional genes polymorphisms of key enzymes in the metabolism of biogenic amines with paranoid schizophrenia susceptibility and the influence of these polymorphisms on PANSS results in antipsychotic treatment*. Psychiatr Pol. 2006, 5: 913.

Wykaz skrótów

PANSS – Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych
DRD2 – receptor dopaminowy D2
DAT – transporter dopaminy
GRIK3 – receptor kainowy układu glutaminergicznego GRIK3
SERT – transporter serotoniny
MAO-A – monoaminooksydaza A
COMT – katechol-o-metylotransferaza
CIDI – Composite International Diagnostic Interview
PCR – polymerase chain reaction
RFLP – restriction fragments length polymorphism
VNTR – variable number tandem repeat

Adres: Piotr Tybura
Katedra i Klinika Psychiatrii
Pomorskiej Akademii Medycznej
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 7.10.2010
Zrecenzowano: 26.02.2011
Otrzymano po poprawie: 18.04.2011
Przyjęto do druku: 27.06.2011

Już wkrótce

Psychiatria Polska

NR 1–2012

W następnym zeszycie *Psychiatrii Polskiej* znajdą Państwo między innymi następujące artykuły:

- *Uwagi psychologa sądowego o nowych regulacjach prawnych w sprawach o tzw. przestępstwa seksualne*
Autor: Józef Krzysztof Gierowski
- *Funkcjonowanie psychoseksualne kobiet po leczeniu raka sutka*
Autorzy: Bożena Mroczek i wsp.
- *Wpływ farmakoterapii przeciwdepresyjnej na przebieg choroby nowotworowej*
Autorzy: Waldemar Krzyszkowski i wsp.
- *Ocena lęku i depresji w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddawanych rewaskularyzacji mięśnia sercowego*
Autorzy: Adam Pawlak i wsp.

W zeszycie również nasze stałe rubryki, prezentacja nowych pozycji *Biblioteki Psychiatrii Polskiej*.

Zapraszamy

Informacje na temat składania zamówień na prenumeratę, sposobu jej opłacenia oraz szczegółowy cennik wydawnictw znajdą Państwo na końcu zeszytu lub uzyskają, kontaktując się bezpośrednio z sekretariatem komitetu:

31-138 Kraków, ul. Lenartowicza 14
tel. +48 (012) 633-12-03, lub tel/fax. (012) 633-40-67