

Brak związku polimorfizmu (rs6190) genu receptora glikokortykoidowego z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową

No association of glucocorticoid receptor gene polymorphism (rs6190) with unipolar and bipolar disorder

Dominika Nemeč¹, Aleksandra Szczepankiewicz^{1,2}, Anna Leszczyńska-Rodziewicz², Joanna Pawlak², Aleksandra Rajewska-Rager², Monika D m i t r z a k -Węglarz², Maria Skibińska², Joanna Hauser²

¹ Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej UM w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. A. Szczepankiewicz

² Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

Summary

Aim. Functional polymorphism ER22/23EK glucocorticoid receptor leads to reduction of its resistance and to increase in its sensitivity to the glucocorticoid that regulate the functioning of the axis hypothalamus - pituitary - adrenal glands. Disturbances in the regulation of this axis are observed in patients with psychiatric disorders. The aim of this study was to demonstrate the association ER22/23EK polymorphism with bipolar disorder and major depressive disorders.

Methods. In the study 144 patients with unipolar disorders and 479 patients with bipolar disorder were included. Patients were diagnosed by two psychiatrists on the basis of medical records and interview based on SCID criteria (Structured Clinical Interview for DSM Disorders). The control group comprised 595 healthy subjects. As the research material peripheral blood was used, from which DNA was obtained. Genotyping was performed using PCR - RFLP method.

Results. No association of ER22/23EK polymorphism with unipolar disorder or with bipolar disorder was found. GA genotype was not observed in any of the subjects.

Conclusion. ER22/23EK functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is not associated with unipolar and bipolar disorder.

Słowa kluczowe: rs6190, choroba afektywna jedno- i dwubiegunowa, ER22/23EK

Key words: rs6190, unipolar and bipolar disorder, ER22/23EK

Wstęp

W rozwoju choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ) oraz dwubiegunowej (ChAD) istotną rolę odgrywa stres. Negatywne doświadczenia życiowe mogą być

odpowiedzialne za pojawienie się pierwszych epizodów depresji [1, 2]. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono natomiast znaczący wpływ stresu na pojawianie się nowych epizodów zaburzeń nastroju [3, 4].

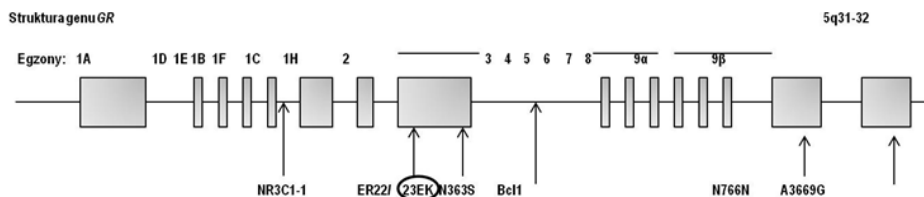
Z biologicznego punktu widzenia po zadziałaniu na organizm czynnika wywołującego stres dochodzi do wydzielania przez podwzgórze dwóch neurohormonów: kortykoliberyny (CRH) oraz wazopresyny (AVP). One z kolei stymulują wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. ACTH odpowiada za wydzielanie hormonów kory nadnerczy: glikokortykoidów oraz mineralokortykoidów. Hormony kory nadnerczy pełnią wiele różnych funkcji w organizmie (np. regulują gospodarkę węglowodanową oraz sodowo-potasową), działając odpowiednio poprzez receptory glikokortykoidowy (GR) i mineralokortykoidowy (MR). Sekrecja hormonów kory nadnerczy pod wpływem ACTH powoduje zahamowanie wydzielania CRH, AVP oraz ACTH w układzie nerwowym poprzez ujemne sprzężenie zwrotne [5]. Glikokortykoidy regulują więc działanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), natomiast zaburzenia regulacji osi PPN prowadzą do wzrostu poziomu kortyzolu we krwi.

Zaburzenia działania osi PPN są obserwowane w przebiegu różnych zaburzeń psychicznych, w tym ChAD i ChAJ. Wykazano m.in. podwyższony poziom kortyzolu we krwi oraz w moczu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi [6, 7] oraz podwyższone stężenie CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z ChAJ [8]. Schmider i wsp. wykazali podwyższony poziom kortyzolu u pacjentów podczas epizodów depresji, a także w czasie remisji w teście supresji deksametazonem w połączeniu z CRH (test Dex/CRH) [9]. Z kolei Wichowicz w swoich badaniach obejmujących pomiar stężenia kortyzolu u chorych z depresją w godzinach popołudniowych nie wykazał istotnych różnic w stosunku do osób zdrowych [10]. Natomiast Dashauer i wsp. wykazali, że podczas remisji stężenie kortyzolu nie zmienia się w odniesieniu do grupy kontrolnej osób zdrowych, co z kolei wskazuje na fakt, że do hyperkortyzolizmu dochodzi na skutek stresu oraz podczas epizodów chorobowych [11].

Regulacja osi PPN wiąże się z prawidłowym funkcjonowaniem receptora glikokortykoidowego. U pacjentów z depresją stwierdzono ograniczenie wpływu glikokortykoidów na układ immunologiczny oraz funkcje metaboliczne w tkankach obwodowych, co wskazuje na obniżenie wrażliwości receptora GR [12]. Z kolei badania kliniczne wykazały, że zastosowanie antagonistów receptora GR, takich jak mifepriston, skutkowało poprawą nastroju u pacjentów z ChAJ oraz z ChAD [13].

Do tej pory opisano kilka istotnych klinicznie polimorfizmów receptora GR. Należą do nich: BclI (rs41423247), ER22/23EK (rs6189 i rs6190), N363S (rs33389), A3669G (rs6198), NR3C1-1 (rs10482605). Wykazano związek polimorfizmów receptora GR z depresją u pacjentów w populacji szwedzkiej oraz belgijskiej [14]. Schemat genu wraz z zaznaczonymi polimorfizmami przedstawia rycina 1 [15]. Dwa spośród wymienionych polimorfizmów (ER22/23EK oraz N363S) prowadzą do zmiany w sekwencji aminokwasowej receptora GR.

W niniejszej pracy zbadaliśmy związek polimorfizmu ER22/23EK z ryzykiem rozwoju choroby afektywnej jedno-i dwubiegunowej.



Rycina 1. Schemat genu receptora glikokortykoidowego z zaznaczonym badanym polimorfizmem (modyfikacja Claesa, 2009) [15]

Material i metody

Projekt badania

Lokalna Komisja Etyczna wyraziła zgodę na przeprowadzenie powyższych badań. Pacjenci również wyrazili pisemną zgodę na udział w nich. Eksperyment został przeprowadzony zgodnie z zasadami Deklaracji helsińskiej.

Pacjenci

W badaniu wzięły udział 623 osoby, w tym 144 pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową oraz 479 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Pacjenci pochodzili z regionu Wielkopolski, stanowili grupę jednorodną etnicznie [16] i byli pacjentami Kliniki Psychiatrii oraz Poradni Przyklinicznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Diagnozę postawiło dwóch doświadczonych psychiatrów na podstawie dokumentacji medycznej oraz wywiadu w oparciu o kryteria SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) [16]. Wszystkie informacje dotyczące przebiegu choroby zostały zamieszczone w SCID. Informacje dotyczące pacjentów przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Dane kliniczne dotyczące pacjentów oraz grupy kontrolnej

	Pacjenci z ChAD	Pacjenci z ChAJ	Kontrola
Liczba	479	144	595
Wiek (w latach; średnia SD)	45,2 ± 13,5	44,9 ± 13,8	39,9 ± 12,7
Płeć (% mężczyzn)	42,8	25,4	42,5
Wiek rozpoznania (w latach)	31,6 ± 11,5	38,8 ± 13,5	-
Ogólna liczba epizodów	10,9 ± 12,4	5,3 ± 4,0	-
Epizody depresji	6,5 ± 7,2	5,3 ± 4,0	-
Epizody manii/hypomanii	5,4 ± 6,7	-	-

SD – odchylenie standardowe, ChAJ – choroba afektywna jednobiegunowa, ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa

Grupa kontrolna

Grupa kontrolna składała się z 595 osób. Rekrutacja obejmowała osoby zdrowe: ochotników, dawców krwi, pracowników szpitala oraz studentów Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, a także Kliniki Neuropsychologii w Bydgoszczy. 40% grupy kontrolnej zostało przesiewowo zbadanych w zakresie występowania chorób psychicznych za pomocą polskiej wersji skali M.I.N.I Plus [17].

Genotypowanie

DNA został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania (Miller i wsp., 1988). Genotypowanie polimorfizmu rs6190 przeprowadzono metodą PCR-RFLP. Sekwencje starterów do reakcji PCR zostały zaczerpnięte z dostępnej literatury [18]. Reakcję PCR przeprowadzono w termocyklerze Mastercycler S (Eppendorf). Produkt PCR wielkości 482 pz w objętości 5 μ l został poddany inkubacji z endonukleazą restrykcyjną (MnII). Wielkości fragmentów restrykcyjnych wynosiły odpowiednio: dla genotypu GG – 163 i 142 pz, dla genotypu AG – 178, 163 i 142 pz, dla genotypu AA – 178 i 163 pz. Po rozdziale elektroforetycznym w żelu agarozowym próby o genotypie heterozygotycznym (AG) zostały poddane ponownej analizie w celu potwierdzenia uzyskanych wyników. Przeprowadzono również kontrolę analizy RFLP poprzez ponowne oznaczenie 25% losowo wybranych próbek z obu grup.

Analiza statystyczna

Różnice w rozkładzie genotypów i alleli pomiędzy grupą pacjentów a grupą kontrolną zostały obliczone odpowiednio za pomocą dwustronnego testu χ^2 Pearsona oraz testu dokładnego Fishera. Wszystkie obliczenia wykonano za pomocą programu Statistica version 9.0. Ilorazy szans zostały obliczone przy użyciu tabel kontyngencji 2x2 z zastosowaniem testu dokładnego Fishera w wersji demo programu GraphPad InStat 3. Zgodność rozkładu genotypów z prawem równowagi Hardy'ego-Weinberga. Moc analizy asocjacyjnej obliczono za pomocą programu Quanto v. 1.2.4 dostępnego na stronie internetowej <http://hydra.usc.edu/gxe>.

Wyniki

W niniejszym doświadczeniu zbadano polimorfizm receptora glikokortykoidowego (ER22/23EK) u pacjentów z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową, jak również w grupie kontrolnej osób zdrowych. Rozkład częstości genotypów w grupie kontrolnej oraz w grupie pacjentów jest zgodny z prawem Hardy'ego-Weinberga ($p > 0,05$). Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy badaną grupą pacjentów z ChAJ i ChAD a grupą kontrolną, sugerując brak związku zwiększonej częstości występowania genotypu AA u pacjentów z chorobą afektywną jedno- oraz dwubiegunową (tabela 2 – *na następnej stronie*). Nie stwierdzono również związku badanego polimorfizmu z płcią (tabele 3 i 4 – *na następnej stronie*).

Tabela 2. Wyniki genotypowania oraz wartości p obliczone za pomocą testu Chi² Pearsona

	Genotyp GG	Genotyp GA	Razem	Wartość p	Allele		p	OR
					G	A		
Kontrola	583	12	595	0,25	1 178	12	0,341	1,5
%	97,98%	2,02%	–		99%	1%		
Pacjenci (ogólna liczba)	604	19	623		1 229	19		
%	96,95%	3,04%	–		98,5%	1,5%		
Ogół	1 187	31	1 218		-	-		
Pacjenci z BD	464	15	479	0,24	943	15	0,338	1,7
%	96,87%	3,13%	–		98,5%	1,5%		
Pacjenci z depresją	140	4	144	0,57	284	4	0,531	1,9
%	97,22%	2,78%	–		98,7%	1,3%		

Tabela 3. Wyniki genotypowania z uwzględnieniem płci (mężczyźni)

	Genotyp GG	Genotyp GA	Razem	Wartość p	Allele		p
					G	A	
Kontrola	243	5	248	0,45	491	5	0,54
%	98%	2%	–		99%	1%	
Pacjenci z BD	185	6	191		376	6	
%	97%	3%	–		98,5%	1,5%	
Pacjenci z depresją	41	0	41	0,35	82	0	1,00
%	100%	0%	–		100%	0%	

Tabela 4. Wyniki genotypowania z uwzględnieniem płci (kobiety)

	Genotyp GG	Genotyp GA	Razem	Wartość p	Allele		p
					G	A	
Kontrola	340	7	347	0,37	687	7	0,45
%	98%	2%	–		99%	1%	
Pacjenci z BD	279	7	–		567	9	
%	97%	3%	–		98,5%	1,5%	
Pacjenci z depresją	99	4	103	0,28	202	4	0,57
%	96%	4%	–		98%	2%	

Dyskusja

Receptor glikokortykoidowy odgrywa istotną rolę w regulacji działania osi PPN. Zaburzenia działania osi PPN związane z opornością na glikokortykoidy stwierdzono

w przebiegu różnych zaburzeń psychicznych, między innymi w chorobach afektywnych jedno- i dwubiegunowych [19, 20]. Van Rossum i wsp. wykazali, że polimorfizm ER22/23EK jest funkcjonalny i odpowiada za zmniejszenie wrażliwości receptora GR [21]. Sprzężenie polimorfizmów ER22/23EK jest zlokalizowane w eksonie drugim (kodon 23), wiąże się ze zmianą nukleotydu AGG na AAG, co na poziomie białka powoduje zamianę argininy na lizynę [22]. Możliwe genotypy to GG – brak zmian na poziomie białka, AA – zamiana aminokwasów oraz GA – zamiana aminokwasów. Wykazano, że genotyp GG występuje z największą częstością zarówno wśród pacjentów z ChAD oraz ChAJ, jak i w grupie kontrolnej, wariant GA występuje znacznie rzadziej, natomiast genotyp AA występuje z najmniejszą częstością [23].

W niniejszej pracy zbadano, czy polimorfizm ER22/23EK jest związany z chorobą afektywną jedno- oraz dwubiegunową. Uzyskane wyniki sugerują, że genotyp GA, prowadzący do zamiany aminokwasu na poziomie białka, nie występuje istotnie częściej u pacjentów z ChAD oraz ChAJ w stosunku do grupy kontrolnej. Podobne rezultaty uzyskali Spijker i wsp., badając grupę pacjentów z populacji niemieckiej chorych na ChAD [24]. W badaniach z 2011 roku wykazali, że polimorfizmy w obrębie receptora GR, w tym także ER22/23EK, mają wpływ na obecność objawów klinicznych u pacjentów z ChAD. Sezonowe zmiany nastroju u pacjentów z ChAD związane są z funkcjonowaniem osi HPA i częściowo zależą od wariantu receptora GR [25]. Mimo że polimorfizm ER22/23EK może być związany z rozwojem objawów klinicznych ChAD, uzyskane do tej pory wyniki badań nie wskazują na zwiększoną częstość występowania rzadkich wariantów polimorficznych receptora GR (AA, GA) u pacjentów z ChAD. Z kolei Rossum i wsp. wykazali, że badany polimorfizm jest związany z podatnością na rozwój ChAJ oraz że warianty genu receptora GR mają znaczący wpływ na skuteczność leczenia depresji [22]. Van West i wsp., prowadząc badania z udziałem pacjentów z populacji szwedzkiej oraz belgijskiej, również wykazali związek polimorfizmu ER22/23EK z ChAJ, jednakże tylko w populacji szwedzkiej [26]. W niniejszej pracy nie wykazano związku między badanym polimorfizmem a ChAJ. Mimo wyniku negatywnego nie można wykluczyć istnienia asocjacji z uwagi na niewystarczającą moc do wykrycia istotnych różnic między grupą badaną a kontrolną. Z uwagi na rzadkie występowanie badanego polimorfizmu w populacji należałoby zwiększyć liczebność grup, żeby wykryć ewentualne asocjacje. Dodatkowo brak badania psychiatrycznego u części osób z grupy kontrolnej może implikować fałszywie negatywne wyniki asocjacji. Rozbieżności w rezultatach mogą być wynikiem różnic etnicznych, co potwierdzają wyniki van Westa i wsp. [26] uzyskane w populacji szwedzkiej i belgijskiej. Ponadto rozbieżności mogą wynikać z różnic diagnostycznych w kwalifikacji pacjentów z rozpoznaniem depresji do badania w różnych cytowanych pracach (pojedyncze epizody versus depresja nawracająca).

Wnioski

Uzyskane przez nas wyniki wskazują na brak związku polimorfizmu ER22/23EK z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową. Jednak ze względu na wyżej wymienio-

ne ograniczenia badania konieczne jest przeprowadzenie badania potwierdzającego uzyskane wyniki na większej grupie osób.

Отсутствие связи полиморфизма (rs 6190) гена глюкокортикоидного рецептора с аффективной одно- и двухполюсной болезнью

Содержание

Задание. Функциональный полиморфизм ER 22/23 EK глюкокортикоидного рецептора приводит к уменьшению его чувствительности и увеличению сопротивления действия глюкокортикоидов, которые регулируют функционирование оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники. Нарушения в регуляции указанной оси наблюдаются у пациентов с психическими нарушениями. Задачей настоящего исследования был анализ связи полиморфизма ER 22/23EK с аффективной одно- и двухполюсной болезнью.

Методы. В исследование вошло 144 больных аффективной однополюсной болезнью и 478 пациентов с двухполюсной аффективной болезнью. Пациенты диагностированы двумя психиатрами на основании медицинской документации и анамнеза на основании критерий SCID (Structured Clinical Interview for DSM) Контрольную группу составляли 585 здоровых лиц. В качестве исследовательского материала использована периферическая кровь, из которой получено гс. Генотипирование проведено с использованием метода SCID.

Результаты. Не найдено связи исследованного полиморфизма с одно- и двухполюсной болезнью в исследованной популяции. Генотип GA не отмечен ни у одного из исследованных пациентов.

Выводы. Функциональный полиморфизм ER 22/23EK в радиусе глюко-кортикового рецептора не связан с одно- и двухполюсной аффективной болезнью.

Ключевые слова: rs 6190, одно- и двухполюсная аффективная болезнь.

Mangel an Genpolymorphismus (rs6190) des Glukokortikol-Rezeptors mit der affektiven unipolaren und bipolaren Krankheit

Zusammenfassung

Ziel. Der funktionelle Polymorphismus ER22/23EK des Glukokortikol - Rezeptors führt zur Senkung seiner Sensibilität und Steigerung der Resistenz gegen die Wirkung von Glukokortide, die die Funktion Hypothalamus – Hypophysen - Nebennierenrinden - Systems regulieren. Die Störungen in der Regulierung des obigen Systems werden bei den Patienten mit psychischen Störungen nachgewiesen. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse des Zusammenhanges zwischen dem ER22/23EK – Polymorphismus mit der affektiven unipolaren und bipolaren Krankheit.

Methoden. Die Studie umfasste 144 Patienten mit der affektiven unipolaren Krankheit und 479 Patienten mit der affektiven bipolaren Krankheit. Die Patienten wurden von zwei Psychiatern aufgrund der medizinischen Dokumentation und der Anamnese nach den SCID Kriterien (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) diagnostiziert. Die Kontrollgruppe bildeten 595 gesunde Probanden. Als Untersuchungsmaterial wurde das periphäre Blut benutzt, von der DNA isoliert wurde. Das Genotypisieren wurde mit dem PCR – RFLP durchgeführt.

Ergebnisse. Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem untersuchten Polymorphismus mit der affektiven unipolaren und bipolaren Krankheit nachgewiesen. Der GA – Genotyp wurde bei keinem von den untersuchten Patienten nachgewiesen.

Schlussfolgerungen. Der funktionelle Polymorphismus ER22/23EK im Bereich des Glukokortikol - Rezeptors ist mit der affektiven unipolaren und bipolaren Krankheit nicht verbunden.

Schlüsselwörter: rs6190, affektive unipolare und bipolare Krankheit

Le manque de corrélation du polymorphisme (rs6190) du gène récepteur de glucocorticoïde et de la dépression et du trouble bipolaire

Résumé

Objectif. Le polymorphisme fonctionnel ER22/23EK du récepteur de glucocorticoïde cause la diminution de sa sensibilité et l'augmentation de sa résistance aux glucocorticoïdes qui règlent le fonctionnement de l'axe : hypothalamus-hypophyse-glande surrénale. On observe les troubles du fonctionnement de cet axe chez les patients souffrant des troubles mentaux. Ce travail vise à analyser la corrélation du polymorphisme ER22/23EK, de la dépression et du trouble bipolaire.

Méthodes. On examine 144 patients souffrant de la dépression et 479 patients avec le trouble bipolaire. Ces patients sont diagnostiqués par deux psychiatres qui analysent leurs histoires de maladie et en usant le questionnaire SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorder). Le groupe de contrôle compte 595 personnes saines. On examine leur sang périphérique pour en extraire l'ADN. Le génotype est établi avec la méthode PCR-RFLP.

Résultats. On n'atteste pas la corrélation du polymorphisme examiné et de la dépression et du trouble bipolaire. Le génotype GA n'est observé chez aucun patient examiné.

Conclusion. Le polymorphisme fonctionnel ER22/23EK du récepteur glucocorticoïde ne se lie pas avec la dépression et le trouble bipolaire.

Mots clés : rs6190, dépression, trouble bipolaire

Piśmiennictwo

1. Mazure CM i in. *Adverse life events and cognitive-personality characteristics in the prediction of major depression and antidepressant response.* Am. J. Psychiatry 2000 157: 896–903.
2. Kendler KS. *Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety.* Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 789–796.
3. Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K. *Life events and the course of bipolar disorder.* Am. J. Psychiatry 1990; 147: 1194–1198.
4. Salvadore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA. *The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review.* J. Clin. Psychiatry 2010; 71: 1488–1501.
5. Ising M, Holsboer F. *Genetics of stress response and stress-related disorders.* Dialogues Clin. Neurosci. 2006; 8: 433–444.
6. Sachar EJ, Fukushima DK, Gallagher TF. *Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification.* Arch. Gen. Psychiatry 1970; 23: 289–298.
7. Gold PW, Drevets WC, Charney DS. *New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression.* Biol. Psychiatry 2002; 52: 381–385.
8. Nemeroff CB i in. *Reduced corticotrophin releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims.* Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45: 577–579.
9. Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ. *Combined dexamethasone/corticotropinreleasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I.* Biol. Psychiatry 1995; 38: 797–802.
10. Wichowicz H. *Poziom kortyzolu w godzinach popołudniowych u chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej.* Psychiatr. Pol. 2004; 2: 241–249.
11. Deshauer D, Duffy A, Meaney M, Sharma S, Grof P. *Salivary cortisol secretion in remitted bipolar patients and offspring of bipolar parents.* Bipolar Disord. 1995; 8: 345–349.
12. Pariante CM. *Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression.* Stress 2004; 7: 209–219.
13. Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen, BM, Ferrier IN. *Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder.* Neuropsychopharmacology 2004; 29: 1538–1545.

14. Mitchell A, O'Keane V. *Steroids and depression*. BMJ 1998; 316: 244–245.
15. Claes S. *Glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2009; 1179: 216–28.
16. Cavalli-Sforza LL, Piazza A. *Human genomic diversity in Europe: a summary of recent research and prospects for the future*. Eur. J. Hum. Genet. 1993; 1: 3–18.
17. First MB, Donovan S, Frances A. *Nosology of chronic mood disorders*. Psychiatr. Clin. North Am. 1996; 19: 29–39.
18. Lecrubier Y. *Schizophrenia, from classification to dimensions: value of longitudinal studies*. Encephale 1997; 2: 39–43.
19. Koper JW, Stolk RP, de Lange P, Huizenga NA, Molijn GJ, Pols HA, Grobbee DE, Karl M, de Jong FH, Brinkmann AO, Lamberts SW. *Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance*. Hum. Genet. 1997; 99: 663–668.
20. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN, Schwartz G. *Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder*. J. Psychiatry Neurosci. 2001; 26: 411–416.
21. Manenschijn L, Akker E, Lamberts S, van Rossum EF. *Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An Overview*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2009; 1179: 179–198.
22. van Rossum, EF i in. *A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels*. Diabetes 2002; 51: 3128–3134.
23. Koper, JW i in. *Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance*. Hum. Genet. 1997; 99: 663–668.
24. Spijker AT, van Rossum EF, Hoencamp E, DeRijk RH, Haffmans J, Blom M, Manenschijn L, Koper JW, Lamberts SW, Zitman FG. *Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2009; 11: 95–101.
25. Spijker AT, Giltay EJ, van Rossum EF, Manenschijn L, Derijk RH, Haffmans J, Zitman FG, Hoencamp E. *Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor polymorphisms and clinical characteristics in bipolar disorder patients*. Psychoneuroendocrinology 2011; 36: 1460–1469.
26. van West D i in. *Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression*. Neuropsychopharmacology 2006; 31: 620–627.

Adres: Dominika Nemeć-Oleś
Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych
Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej
i Immunologii Klinicznej
UM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 1.12.2011
Zrecenzowano: 19.04.2013
Otrzymano po poprawie: 27.05.2013
Przyjęto do druku: 19.06.2013