

**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**

**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**

Piotr Tybura, Anna Grzywacz, Szymon Syrek, Michał Parus,  
Jerzy Samochowiec

Klinika Psychiatrii Pomorskiej AM w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

**Summary**

**Aim.** The genetic components of the schizophrenia susceptibility are calculated as being 50%. We evaluated the frequency of alleles and genotypes of COMT and MAO-A genes polymorphisms in patients with schizophrenia and in the healthy population. We searched for the associations between genotypes and PANSS results among patients in a three month antipsychotic therapy.

**Method.** The study comprised 72 unrelated patients who met ICD-10 criteria for schizophrenia, and 187 unrelated healthy controls. The analysis of COMT and MAO-A genes polymorphisms were performed using the polymerase chain reaction technique (RFLP-restriction fragments length polymorphism and VNTR-variable number tandem repeats). The severity of psychopathological symptoms was measured by the PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Scale).

**Results.** We did not find an association between the genotype of COMT and MAO-A genes polymorphisms and schizophrenia. We found statistically significant different allele distribution in MAO gene polymorphism: alleles with three tandem repeats in the promoter region were more frequent among females with schizophrenia. We did not find any association between the genotype of COMT and MAO-A genes polymorphisms and PANSS results in any time periods. Due to a small number of patients in this study the obtained results should be regarded as preliminary.

*Słowa klucze:* schizofrenia, genetyka, PANSS

*Key words:* schizophrenia, genetics, PANSS

## Wprowadzenie

Schizofrenia jest chorobą psychiczną, która dotyczy około 1% światowej populacji. Przewlekłość jej procesu chorobowego oraz spustoszenia, jakie czyni ona w myśleniu, uczuciowości i funkcjonowaniu pacjenta, są powodem intensywnych badań mających na celu określenie jej przyczyn, prognozowania jej przebiegu i ustalenia możliwie skutecznego leczenia, obarczonego małą liczbą działań niepożądanych. Dotychczasowe teorie uwzględniające czynniki środowiskowe, dziedziczne, neurorozwojowe, biochemiczne, immunologiczne czy infekcyjne wydają się w pewnym stopniu wyjaśniać powstawanie tego zaburzenia. Pomimo że ryzyko zachorowania w populacji ogólnej jest podobne, zauważono rodziny, w których schizofrenia występuje zdecydowanie częściej (u krewnych pierwszego stopnia około 10%), natomiast współzachorowalność bliźniąt monozygotycznych sięga 40–50% [1]. Dane te dały podstawę przypuszczać, że istotną rolę w zachorowalności mogą odgrywać czynniki genetyczne. Brak 100% zgodności zachorowalności wśród bliźniąt monozygotycznych wykluczał jednak predyspozycje dziedziczne jako jedyne tło schizofrenii [2]. Dalsze badania bliźniąt oraz badania adopcyjne wykluczyły prosty, mendelowski sposób dziedziczenia tej choroby [3, 4, 5]. Część badaczy uważa, że przekazywanie podatności na zachorowanie na schizofrenię jest efektem działania epistatycznego nawet kilkudziesięciu genów [6]. Obecnie najczęściej stosuje się w genetyce psychiatrycznej dwie strategie poszukiwań: badania sprzężeń genetycznych, polegające na przeszukiwaniu miejsc genomu mogących odpowiadać za podatność na zachorowanie, i badania asocjacyjne, polegające na porównaniu rozkładu alleli tego samego locus u niespokrewnionych osób chorych i u osób zdrowych, z populacji ogólnej [7]. Częstość występowania określonego allelu wśród pacjentów może być związana z wpływem badanego polimorfizmu na zachorowalność. Badania asocjacyjne są szczególnie przydatne w przypadku chorób o prawdopodobnie wielogenowym podłożu, w związku z czym są szeroko stosowane w psychiatrii [6].

Dotychczasowe badania nie wykazują jednoznacznie miejsca w genomie, które wiązałyby się z zachorowalnością na schizofrenię, istnieją jednak przesłanki pozwalające przypuszczać, że kierunek działań jest właściwy [2, 8, 9]. Badania wykazały różnice w aktywności COMT wynikające z polimorfizmu genu kodującego ten enzym. Polega on na transycji G→A w eksonie 4 genu COMT. Efekt funkcjonalny tej zamiany to 3-, 4-krotny spadek aktywności enzymu COMT [10, 11]. Najwyższą aktywność enzymu wykazują osoby mające dwa allele walinowe, najniższą – mające homozygoty metioninowe. Heterozygoty wykazują pośredni poziom aktywności enzymu COMT.

Za syntezę MAO odpowiadają dwa geny (MAO-A i MAO-B) zlokalizowane na chromosomie X (Xp11.4-11.23) [12, 13]. W 1998 roku Sabol i wsp. [13] opisali polimorfizm genu MAO-A w części promotorowej. Polega on na różnej liczbie powtórzeń tandemowych o długości 30 bp. Formy alleliczne zawierają 3, 3,5, 4 lub 5 powtórzeń. Allele z 3,5 i 4 powtórzeniami podlegają bardziej wydajnej transkrypcji (2–10 razy). Skutkuje to mniejszą aktywnością formy o 3 powtórzeniach niż pozostałe allele, w tym również o 5 motywach [13]. Około 97% ogólnej populacji ma allele o 3 lub 4 powtórzeniach i tylko takie zostały uwzględnione w naszym badaniu. U sześciu mężczyzn

nie udało się oznaczyć genotypu pod względem polimorfizmu VNTR genu MAO-A, co stanowi 8,33% badanej populacji. Nie jest więc wykluczone, że również w tej grupie znalazły się osoby o innych niż 3 i 4 powtórzeniach tandemowych.

### Cel

Celem niniejszej pracy była próba stwierdzenia:

1. Czy polimorfizmy genów warunkujących syntezę COMT i MAO-A mają wpływ na częstość występowania schizofrenii paranoidalnej?
2. Jak powyższe polimorfizmy wpływają na wynik uzyskiwany w PANSS, w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego, w badanych przedziałach czasowych?

### Osoby badane i metody

#### Osoby badane

W badaniu wzięło udział 72 pacjentów, polskiego pochodzenia – 39 mężczyzn i 33 kobiety – niespokrewnionych ze sobą, z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej. Średnia wieku pacjentów wynosiła: mężczyzn 27,1 roku (SD = 6,7), kobiet 31,4 roku (SD = 9,4). Średni wiek zachorowania wynosił w całej grupie 24,1 roku (SD = 6,64), średni wiek zachorowania kobiet – 26,45 roku (SD = 7,58); mężczyźni zaczęli chorować wcześniej, stąd średnia wieku zachorowania wyniosła 22,10 roku (SD = 4,99). Średni czas trwania choroby wśród kobiet wynosił 4,99 roku, u mężczyzn – 5,0 lat.

Do ustalenia diagnozy spełniającej kryteria ICD-10 [14] została użyta polska wersja Ustrukturyzowanego Międzynarodowego Wywiadu Diagnostycznego (CIDI – Composite International Diagnostic Interview) [15]. Ocena stanu psychicznego badanych została przeprowadzona przez lekarza psychiatrę lub lekarza specjalizującego się w tej dziedzinie. Kryteria wyłączające z udziału w badaniu obejmowały poważne schorzenia neurologiczne, ciężkie choroby somatyczne upośledzające funkcje poznawcze, rozpoznane upośledzenie umysłowe.

Grupę kontrolną stanowiło 187 zdrowych osób, pochodzenia polskiego, niespokrewnionych ze sobą i z osobami z grupy badanej. W grupie tej było 69 mężczyzn i 118 kobiet, średnia wieku wynosiła 34,7 roku (SD = 14,4).

Wszyscy zostali poinformowani o celach pracy, przebiegu badania, gwarantowanej poufności. Badane osoby wyraziły pisemną zgodę na przeprowadzenie badania, w tym na pobranie krwi w celu przeprowadzenia badań genetycznych. Nasilenie objawów psychopatologicznych badano za pomocą skali PANSS [16], będącej narzędziem operacyjnym pozwalającym oszacować objawy pozytywne, negatywne i ogólnopsychopatologiczne występujące w schizofrenii. Oceny dokonano przed włączeniem terapii, a następnie po 14, 42 i 84 dniu leczenia. Większość pacjentów leczona była neuroleptykiem klasycznym – perazyną, i/lub neuroleptykiem atypowym – olanzapiną. Stosowane dawki leków przeciwpsychotycznych były zgodne ze standardami leczenia schizofrenii paranoidalnej i zaleceniami producenta leku. Ze względu na małą grupę badaną nie analizowano wpływu genotypu na poziom skuteczności stosowanej dawki leku.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Etyczną Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie.

### Badania genetyczne

Krew do badań genetycznych pobrano w ilości 10 ml z żyły łokciowej. Od pacjentów krew pobierano po uzyskaniu świadomej zgody, po ustąpieniu psychotycznego okresu epizodu chorobowego. Genomowy DNA uzyskano z leukocytów metodą wysalania [17].

Polimorfizm val-158-met genu COMT badano, używając techniki PCR-RFLP [11]. Polimorfizm regionu promotora genu dla MAO-A badano, stosując technikę PCR-VNTR [13].

### Analiza statystyczna

Analizy statystycznej dokonano, używając programu SPSS, wykorzystując test  $\chi^2$  Pearsona. Postępy leczenia w zależności od genotypu oceniano na podstawie analizy wariancji (ANOVA) [18].

### Wyniki

W badaniu analizowano częstość występowania poszczególnych genotypów polimorfizmu val-158-met genu COMT u pacjentów ze schizofrenią, a także u osób zdrowych z grupy kontrolnej. Oszacowano również częstość występowania alleli metioninowych i walinowych w badanych grupach (tabela 1). W grupie kontrolnej zachowane było prawo Hardy'ego–Weinberga. Następnie analizowano rezultaty uzyskane w PANSS, biorąc pod uwagę funkcjonalny aspekt badanego polimorfizmu. Celem oceny związku pomiędzy genotypem a wynikami w PASS wyznaczono wskaźnik poprawy: iloraz różnicy wyników PANSS na początku i w punkcie badanym przez wynik PANSS na początku terapii.

Tabela 1

**Rozkład polimorfizmu val-158-met genu COMT**

Grupa	N	Rozkład genotypów			Test $\chi^2$ (df = 2)		Rozkład alleli		Test $\chi^2$ (df = 2)	
		val/val	met/val	met/met	Chi2	p	met	val	Chi <sup>2</sup>	p
Pacjenci	67*	16	36	15	0,798	0,671	68	66	0,077	0,782
		0,239	0,537	0,224			0,507	0,493		
Grupa kontrolna	187	53	89	45			195	179		
		0,283	0,476	0,241			0,521	0,479		

\* u 5 osób nie oznaczono genotypu pod względem polimorfizmu genu COMT

Analogiczną analizę przeprowadzono w przypadku genu MAO-A. Próbowano ustalić, czy istnieje zależność pomiędzy określonym genotypem VNTR a wystąpieniem

schizofrenii paranoidalnej. Oceniono również częstość poszczególnych alleli w badanych grupach mężczyzn i kobiet (tabela 2). Analizie poddano rezultaty badania za pomocą PANSS, zależne od profilu genetycznego i badanego przedziału czasowego.

Tabela 2

**Rozkład polimorfizmu VNTRA 30bp genu MAO-A**

Grupa	N	Rozkład genotypów			Test Chi <sup>2</sup> (df = 2)		Rozkład alleli		Test Chi <sup>2</sup> (df = 2)	
		4VNTR	3/4VNTR	3VNTR	Chi <sup>2</sup>	p	3VNTR	4VNTR	Chi <sup>2</sup>	p
Kobiety	33	13	15	5	5,046	0,080	25	41	5,439	0,020
		0,394	0,454	0,152			0,379	0,621		
Grupa kontrolna	117	70	39	8			0,235	0,765		
		0,598	0,333	0,069						
Mężczyźni	33*	21	–	12	0,950	0,330	12	21	0,950	0,330
		0,636	–	0,364			0,364	0,636		
Grupa kontrolna	67	49	–	18			0,269	0,731		
		0,731	–	0,269						

\* u 6 mężczyzn nie udało się oznaczyć genotypu pod względem polimorfizmu genu MAO-A

Nie znaleziono związku pomiędzy rozkładem genotypowym genów COMT i MAO-A a występowaniem schizofrenii.

Analiza rozkładu alleli polimorfizmu VNTR genu MAO-A wykazała istotnie częstsze występowanie allelu o trzech powtórzeniach tandemowych w rejonie promotora tego genu wśród kobiet chorujących na schizofrenię paranoidalną w porównaniu ze zdrową populacją. Rozkład alleliczny polimorfizmu genu COMT nie wykazywał różnic pomiędzy grupą kontrolną a badaną.

Nie znaleziono związku pomiędzy określonym genotypem polimorfizmu val-158-met genu COMT a wpływem leczenia przeciwpsychotycznego na wynik uzyskany w PANSS w żadnym z analizowanych przedziałów czasowych (tabela 3).

Podobna analiza przeprowadzona została w celu oznaczenia wpływu polimorfizmu VNTR genu MAO-A na wynik PANSS w trakcie stosowanej terapii. Również w tym przypadku nie obserwowano związku polimorfizmu badanego genu z punktacją w PANSS w różnych przedziałach czasowych. W przypadku badania polimorfizmu genu MAO-A, znajdującego się na chromosomie X, konieczne było ocenianie grup z podziałem na płeć. Spowodowało to badanie mniejszych grup, co mogło niewątpliwie wpłynąć na wystąpienie zafałszowań w analizach statystycznych (z powodu ograniczonej objętości publikacji analogiczne obliczenia asocjacji pomiędzy genotypem i wskaźnikami poprawy zostały pominięte). Dla uzyskania wiarygodnych wyników konieczne są dalsze badania w większych grupach pacjentów.

Tabela 3

**Analiza zależności pomiędzy genotypem polimorfizmu genu COMT a efektami leczenia ocenianymi na podstawie wskaźnika poprawy (pomiędzy grupami); v/v: walina/walina, v/m walina/metionina; m/m metionina/metionina**

	Genotypy	Suma kwadratów	df	Średni kwadrat	F	Istotność
Objawy pozytywne	v/v 14	0,022	2	0,011	0,242	0,786
	v/m 42	0,021	2	0,010	0,300	0,743
	m/m 84	0,146	2	0,073	2,378	0,109
Objawy negatywne	v/v 14	0,066	2	0,033	0,625	0,540
	v/m 42	0,149	2	0,075	1,726	0,193
	m/m 84	0,308	2	0,154	1,905	0,166
Objawy ogólne	v/v 14	0,037	2	0,018	0,436	0,650
	v/m 42	0,056	2	0,028	1,146	0,330
	m/m 84	0,051	2	0,025	0,977	0,388

Badania laboratoryjne, szczególnie badania genetyczne, obarczone są ryzykiem błędu laboratoryjnego (np. z powodu jakości wyizolowanego DNA zdarzają się problemy z uzyskaniem wyników badań konkretnych polimorfizmów). W wynikach badań genetycznych tabele zawierają liczebności alleli i genotypów zbadanych osób (u 6 mężczyzn nie udało się oznaczyć genotypu pod względem polimorfizmu genu MAO-A).

Z powodu małej liczebności grupy badanej w obliczeniach nie brano pod uwagę rodzaju stosowanego neuroleptyku.

### Omówienie

Polimorfizm val-158-met genu COMT stał się obiektem zainteresowań badaczy w latach 90. XX wieku. Wiązało to się z podstawami teoretycznymi teorii Carlssona, jak również z obserwowanymi zaburzeniami psychicznymi w zespole VCFS [8] oraz z analizą sprzężeń 22q (w rejonie locus genu kodującego COMT). Dotychczasowe badania genetyczne, jak również wcześniejsze badania biochemiczne poziomu aktywności COMT w erytrocytach, nie dały jednoznacznych wyników. Może z tego wynikać wniosek, że badany polimorfizm nie wpływa na podatność na schizofrenię, ale należy również brać pod uwagę odmienną metodykę badań, różne kryteria rozpoznania choroby oraz dość znaczne różnice w dystrybucji badanych alleli w zdrowych populacjach, w zależności od stref geograficznych [19]. Część badaczy nie wykazała związku polimorfizmu COMT ze schizofrenią [20, 21], nie wykluczała jednak takiej możliwości, ze względu na małą liczebność badanych grup, lub podejrzewała tylko jego niewielki wpływ, co byłoby zgodne z wielogenowym modelem dziedziczenia podatności na zachorowanie. Kilku badaczy wykazało jednak, że locus dla genu COMT może być powiązany ze schizofrenią [22, 23, 24]. Nie dotyczy to określonego genotypu, ale rozkładu allelicznego, który nie jest już taki jednoznaczny i w niektórych badaniach

wykazuje powiązania z chorobą. Li i wsp. [22] oraz Kunugi i wsp. [23] w badaniach rodzin zauważyli nierównowagę transmisji allelu walinowego, który częściej był przekazywany przez rodziców choremu potomstwu. Dane te nie znalazły potwierdzenia w podobnym badaniu przeprowadzonym przez Wei i Hemmingsa [25]. Ohmori i wsp. [24] zauważyli istotnie częstsze występowanie allelu metioninowego wśród pacjentów ze schizofrenią. Należy również zaznaczyć, że w zdrowej populacji japońskiej, którą badali, allel metioninowy występuje rzadziej niż u ludzi rasy kaukaskiej [19]. Przy tak rozbieżnych wynikach znaczące są wyniki metaanaliz pozwalające dokonać porównania w dużych grupach pacjentów. Jin i wsp. [26] analizowali polimorfizm genu COMT w grupie pacjentów liczącej 862 osoby. Metaanaliza wykazała brak różnic w częstości genotypów i alleli wśród chorych, w porównaniu z równie liczną grupą kontrolną. Inna metaanaliza dotycząca badań z całego świata z lat 1996–2003, podobnie jak poprzednia, nie wykazała statystycznie częstszego występowania określonego genotypu czy allelu wśród pacjentów chorych na schizofrenię [27].

Niska aktywność COMT, wynikająca z niższej ekspresji mRNA odpowiedzialnego za powstawanie tego enzymu [28], może mieć znaczenie dla prognozy przebiegu choroby i skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego. Herken i Erdal [29] badali zależność pomiędzy polimorfizmem genu COMT a ciężkością objawów schizofrenii. Zaobserwowali, że osoby homozygotyczne met/met wykazują wyższą punktację w skali BPRS oraz że jest większa częstotliwość hospitalizacji w tej grupie pacjentów. Kirchheiner i wsp. [30] stwierdzają, że pacjenci z niższą aktywnością enzymu COMT gorzej odpowiadają na leczenie. W naszym badaniu tej zależności nie zauważono, biorąc pod uwagę analizę wskaźnika poprawy obliczonego na podstawie punktacji w PANSS. Dotychczasowe doniesienia na temat wpływu polimorfizmu VNTR w rejonie promotorowym genu monoaminooksydazy na ryzyko zachorowania na schizofrenię są bardziej jednoznaczne. Badacze nie wykluczają możliwości niewielkiego wpływu, również na zasadzie działania epistatycznego genów, jednak prezentowane prace wykazują brak statystycznie istotnych różnic w rozkładzie genotypowym i allelicznym pomiędzy pacjentami ze schizofrenią a populacją zdrową [31, 32, 33, 34, 35]. W naszym badaniu również nie wykazano częstszego występowania określonego genotypu wśród osób chorych. Rozkład alleliczny wykazuje co prawda częstsze występowanie allelu o trzech powtórzeniach tandemowych wśród dotkniętych chorobą kobiet, ale należy z wyciąganiem wniosków powstrzymać się do momentu zgromadzenia większej grupy pacjentów.

Polimorfizm VNTR genu monoaminooksydazy nie wiązał się z wynikiem uzyskiwanym w PANSS na żadnym etapie leczenia, co było zbieżne z wynikami w analizowanym polimorfizmie genu COMT. Osobnej analizie nie poddano pacjentów z niską aktywnością zarówno COMT, jak i MAO-A, co mogłoby dać równie ciekawe wyniki jak w pracy Kirchheiner i wsp. [30], w której niska aktywność badanych enzymów nawet sześć razy zwiększała ryzyko niepowodzenia terapii. Potwierdza to związek pomiędzy synergistycznym działaniem genów a skutecznością terapii. Na tym etapie badań konieczne jest dalsze zbieranie materiału badawczego, a wyniki ze względu na małą liczebność grupy badanej należy traktować jako wstępne.

### Wnioski

1. Nie znaleziono związku pomiędzy rozkładem genotypowym polimorfizmów genów COMT i MAO-A a występowaniem schizofrenii.
2. Rozkład alleliczny polimorfizmu genu COMT nie wykazywał różnic pomiędzy grupą kontrolną a badaną.
3. Analiza rozkładu alleli polimorfizmu VNTR genu MAO-A wykazała istotnie częstsze występowanie allelu o trzech powtórzeniach tandemowych w rejonie promotora tego genu wśród kobiet chorujących na schizofrenię paranoidalną, w porównaniu ze zdrową populacją.
4. Nie znaleziono związku pomiędzy określonym genotypem polimorfizmu val-158-met genu COMT i VNTR genu MAO-A a wpływem leczenia przeciwpsychotycznego na wynik uzyskany w PANSS w żadnym z analizowanych przedziałów czasowych.

Praca badawcza wykonana w ramach grantu: Pfizer Independent Research Grant nr 2005-0039

### Связи функциональных полиморфизмов генов для ключевых энзимов в метаболизме биогенных аминов с появлением параноидной шизофрении и их влияние на результаты исследований PANSS под влиянием противопсихотического лечения

#### Содержание

**Задание.** Исследование влияния генетических факторов, обуславливающих появление шизофрении указало на 50% их участие при этой болезни. В проведенном наблюдении сравнена частота аллелей и генотипов полиморфизмов генов COMT и MAO-A среди пациентов, больных шизофренией и здоровой контрольной группе. Исследована связь между генотипами и результатами в шкале PANSS во время трехмесячной терапии противопсихотическими препаратами пациентов, больных шизофренией.

**Метод.** В исследовании проведено сравнение 72 пациентов, наполняющих критерии классификаций ICD-10 при распознавании шизофрении и 187 здоровых лиц контрольной группы. Анализ полиморфизма генов COMT и MAO-A был проведен при использовании техники PCR (RFLP – restriction fragments length polymorfizm, Venter-Variable number tandem repeats). Утяжеление психопатологических симптомов было оценено шкалой PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Scale).

**Результаты.** Не обнаружено ассоциации между генотипными вариантами полиморфизмов COMT и MAO-A и шизофренией. Найдена значительно большая частота дистрибуции аллели с тремя tandemными повторениями в промоторном отделе полиморфизма гена MAO-A среди женщин больных шизофренией. Не отмечено связи между полиморфизмами генов COMT и MAO-A и результатами в шкале PANSS, полученными под влиянием противопсихотического лечения в исследованных временных промежутках. Ввиду малого количества исследованной группы больных результаты этой работы необходимо рассматривать как вступительные.

### Zusammenhänge zwischen den funktionellen Genenpolymorphismen für Schlüsselenzyme im Metabolismus der biogenen Amine und der paranoiden Schizophrenie und ihr Einfluss auf die Ergebnisse in der PANSS - Skala bei der antipsychotischer Behandlung

#### Zusammenfassung

**Ziel.** Der Einfluss von genetischen Faktoren, die die Schizophrenie bedingen, schätzt man auf 50%. In der Studie wurde die Häufigkeit der Allelen und Polymorphismusgenotype der Gene COMT und MAO-A unter den an Schizophrenie kranken Patienten und in der gesunden Kontrollgruppe



verglichen. Es wurde der Zusammenhang zwischen den Genotypen und Ergebnissen in der PANSS - Skala während der dreimonatigen antipsychotischen Therapie bei Patienten mit Schizophrenie untersucht.

**Methode.** An der Studie nahmen 72 Patienten teil, die die Kriterien der Diagnosestellung Schizophrenie nach ICD - 10 erfüllten und 187 gesunde Personen aus der Kontrollgruppe. Die Analyse der Polymorphie der Gene COMT und MAO-A wurde mit Hilfe der PCR-Technik durchgeführt (RFLP - restriction fragments length polymorphism und VNTR-variable number tandem repeats). Die Intensität der psychopathologischen Symptome wurde mit PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Scale) gemessen.

**Ergebnisse.** Es wurde keine Assoziation zwischen den Genotypenvarianten von Polymorphismen COMT und MAO-A und der Schizophrenie festgestellt. Es wurde signifikant häufigere Distribution der Allelen von drei Tandemwiederholungen im promotorischen Bereich vom Polymorphismus des Gens MAO-A unter den an Schizophrenie kranken Frauen gefunden. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den Polymorphismen der Gene COMT und MAO-A und den Ergebnissen in PANSS festgestellt, die unter dem Einfluss der antipsychotischen Behandlung in untersuchten Zeitspannen erzielt wurden. Wegen der kleinen Anzahl der untersuchten Gruppe sollen die Ergebnisse dieser Studie als einleitend betrachtet werden.

### **Les relations des polymorphismes fonctionnels des gènes pour les enzymes centraux du métabolisme des amines biogéniques et de la susceptibilité à la schizophrénie paranoïde ainsi que de leur influence sur les résultats de PANSS après la thérapie antipsychotique**

#### **Résumé**

**Objectif.** On trouve que l'influence des facteurs génétiques conditionnant la susceptibilité à la schizophrénie atteint 50%. Ce travail compare la fréquence des allèles et des génotypes des polymorphismes des gènes COMT et MAO-A des schizophrènes et du groupe de contrôle. On analyse les relations des génotypes et les résultats de PANSS après la thérapie antipsychotique de trois mois.

**Méthode.** On compare 72 schizophrènes (diagnostiqués d'après ICD-10) et 187 personnes du groupe du contrôle. L'analyse des polymorphismes des gènes COMT et MAO-A base sur la technique PCR (RFLP-restriction fragments length polymorphism et VNTR-variable number tandem repeats). L'intensité des symptômes psychopathologiques est mesurée avec PANSS (Positive and Negative Schizophrenia Scale).

**Résultats.** On ne trouve pas de relations de polymorphismes des gènes COMT et MAO-A et la schizophrénie. On note la plus fréquente distribution d'allèle avec trois répétitions du tandem de la région promotrice du polymorphisme du gène MAO-A des femmes souffrants de la schizophrénie. On ne trouve pas de relations des polymorphismes des gènes COMT et MAO-A et les résultats de PANSS après la thérapie antipsychotique. Les résultats de la présente analyse il faut traiter comme préliminaires à cause du petit nombre de cas analysés.

#### **Piśmiennictwo**

1. Frazer A, Winokur A, red. *Biologiczne podstawy zaburzeń psychicznych*. Warszawa: PZWL; 1982.
2. Thompson PM, Rapoport JL, Cannon TD, Toga AW. *Obrazowanie mózgu w różnych fazach schizofrenii: dynamiczne i genetyczne mapy mózgu*. Psychiatr. Dypl. 2004; 3: 27-33.
3. Coon H, Jensen S, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Reimherr F, Wender P, Waldo M, Freedman R, Leppert M, Byerley W. *Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia*. Am. J. Med. Gen. 1994; 54: 59-71.
4. Williams NM, Rees MI, Holmans P, Norton N, Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Sanders RD, McCarty G, Gray MY, Fenton I, McGuffin P, Owen MJ. *A two-stage genome scan for*

- schizophrenia susceptibility genes in 196 affected sibling pairs.* Hum. Molec. Gen. 1999; 8 (9): 1729–1739.
5. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC: *The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights.* Mol. Psychiatry 2004; 9, 14–27.
  6. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE: *Genetic basis of schizophrenia.* Lancet 1995; 346: 678–682.
  7. Hauser J, Kapelski P, Czernski P, Godlewski S, Dmitrzak-Węglarz M, Twardowska K, Rybakowski J: *Brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem VNTR genu DAT a schizofrenią.* Psychiatr. Pol. 2002; 3: 413–419.
  8. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML: *Chromosomal mapping of human catecholamine-o-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2.* Genom. 1992; 12: 822–825.
  9. Dunham I, Collins J, Wadey R, Scambler P: *Possible role for COMT in psychosis associated with velo-cardio-facial syndrome.* Lancet 1992; 340: 1361–1362.
  10. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Umanen I, Melen K, Julkunen I: *Kinetics of human soluble and membrane bound catechol-o-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme.* Biochem. 1995; 34: 4202–4210.
  11. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilbom R: *Human catechol-o-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders.* Pharmacogen. 1996; 6: 243–250.
  12. Chen Z-Y, Powell JF, Hsu Y-PP, Breakefield XO, Craig IW: *Organization of the human monoamine oxidase genes and long-range physical mapping around them.* Genom. 1992; 14: 75–82.
  13. Sabol SZ, Hu S, Hamer D: *A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter.* Hum. Gen. 1998; 103: 237–279.
  14. World Health Organisation: *International statistical classification of diseases and health related problems – tenth revision.* WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, 1993.
  15. Robins LE, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, Farmer A, Jablenski A, Pickens R, Riegler DA: *The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures.* Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45: 1069–1077.
  16. Kay SR, Fiszbein A, Opler L: *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.* Schizophr. Bull. 1987; 13/2: 261–276.
  17. Miller S, Dykes D, Plesky H: *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells.* Nucl. Acids Res. 1988; 16: 1215.
  18. *Statistical package for social sciences. Version 4.01,* SSPS-Inc. München; 1991.
  19. Palmatier MA, Kang AM, Kid KK: *Different catechol-o-methyltransferase alleles.* Biol. Psychiatry 1999; 46: 557–567.
  20. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cardno AG, Murphy KC, Spurlock G, Riley B, Scambler P, Asherson P, McGuffin P, Owen MJ: *No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-o-methyltransferase activity.* Am. J. Psychiatry 1996; 153: 2, s. 268–270.
  21. Karayiorgou M, Gogos JA, Galke BL, Wolyniec PS, Nestad G, Antonarakis SE, Kazazian HH, Housman DE, Pulver AE: *Identification of sequence variant and analysis of the role of the catechol-o-methyltransferase gene in schizophrenia susceptibility.* Biol. Psychiatry 1998; 43: 425–431.
  22. Li T, Sham PC, Vallada H, Xie T, Tang X, Murray RM, Liu X, Collier DA: *Preferential transmission of the high activity allele of COMT in schizophrenia.* Psychiatr. Gen. 1996; 6: 131–133.
  23. Kunugi H, Vallada HP, Sham PC, Hoda F, Arranz MJ, Li T, Nanko S, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Gill M, Collier DA: *Catechol-o-methyltransferase polymorphisms and schizophre-*

- nia: *transmission disequilibrium study in multiply affected families*. Psychiatr. Gen. 1997; 7: 97–101.
24. 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*. Neurosc. Lett. 1998; 243: 109–112.
  25. Wei J, Hemmings GP. *Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia*. Psychiatr. Gen. 1999; 9: 183–186.
  26. Jin BF, Chang SZ, Niu FG, Xing WL, Wei WS, Hong YW, Guo YF, David SC, Lin H. *Catechol-o-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: A large-scale association study plus meta-analysis*. Biol. Psychiatry 2005; 2: 139–144.
  27. Munafo MR, Bowes L, Clark TG, Flint J. *Lack of association of the COMT (Val 158/108 Met) gene and schizophrenia: meta-analysis of case-control studies*. Molec. Psychiatry 2005; 10: 765–770.
  28. Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ. *A haplotype implicated in schizophrenia human brain*. Am. J. Hum. Gen. 2003; 73: 152–161.
  29. Herken H, Erdal ME. *Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in symptomatology and prognosis*. Psychiatr. Gen. 2001; 11: 105–109.
  30. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. Molec. Psychiatry 2004; 9: 442–473.
  31. Sasaki T, Hattori M, Sakai T, Kato T, Kunugi H, Hirose T, Nanko S. *The monoamine oxidase A gene and major psychosis in Japanese subjects*. Biol. Psychiatry 1998; 9: 922–924.
  32. Coron B, Campion D, Thibaut F, Dolfus S, Preterre P, Langlois S, Vasse T, Moreau V, Martin C, Charbonnier F, Laurent C, Mallet J, Petit M, Frebourg T. *Association study between schizophrenia and monoamine oxidase A and B DNA polymorphisms*. Psychiatry Res. 1996; 3: 221–226.
  33. DeLisi LE, Wise CD, Potkin SG, Zalcman S, Phelps BH, Lovenberg W, Wyatt RJ. *Dopamine-beta-hydroxylase, monoamine oxidase, and schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1980; 6: 895–907.
  34. 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: 491–496.
  35. Sygailo YV, Stober G, Grassle M, Reimer E, Knapp M, Jangkunz G, Okladnowa O, Meyer J, Lesch KP. *Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in the psychiatric disorders*. Am. J. Med. Genet. 2001; 2: 168–171.

Adres: Piotr Tybura  
Klinika Psychiatrii PAM  
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 30.08.2005  
Zrecenzowano: 28.09.2005  
Przyjęto do druku: 12.05.2006