

Brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem insercyjno-delecyjnym promotorowego odcinka genu transportera serotoniny oraz polimorfizmem T102C genu kodującego receptor 5HT2A a schizofrenią – badania rodzinne

Lack of association between the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene, T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene and schizophrenia – family based study

Paweł Kapelski², Joanna Hauser^{1,2}, Maria Skibińska¹, Aleksandra Szczepankiewicz¹, Monika Dmitrzak-Węglarz¹, Bartłomiej Budziński², Karolina Gorzkowska¹, Piotr M. Czerski¹

¹ Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

² Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. K. Rybakowski

Summary

Aim. The aim of the study was to estimate the transmission of two candidate genes' alleles (according to the serotonergic hypothesis of schizophrenia) by parents to their children with schizophrenia. The genes under investigation were the following: 5HT2A (polymorphism T102C) and SLC6A4 (polymorphism 5-HTTLPR).

Method. There were 116 families in the group under investigation (patient and his/her both parents). Due to the missing genotypes or unlikely inheritance (other biological parent or genotyping error) the number of analysed trios differs for particular polymorphisms (these trios were not excluded from the study, however they were not analysed in the case of a given polymorphism). The patients and their parents were examined using the SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders). No mental disorders were found with all the patients' parents. The DNA was extracted from the peripheral blood leukocytes by the salting out method. The polymorphisms were studied by the PCR method (PCR-RFLP method for: 5HT2A and PCR-VNTR method for: SLC6A4). The statistical analysis of the frequency of transmission of alleles was carried out by the TDT (Transmission Disequilibrium Test) method. To analyse the transmission disequilibrium of alleles under examination, the Haploview v. 3.2. programme was used.

Results. According to the results obtained, no association between the analysed polymorphism of genes: 5HT2A (T102C), SLC6A4 (5-HTTLPR) and schizophrenia was found.

Conclusions. Thus it seems advisable to carry out further examinations of the role of these polymorphisms in schizophrenia by means of TDT method and the classical association method.

Słowa kluczowe: schizofrenia, genetyka, serotonina

Key words: schizophrenia, genetics, serotonin

Wstęp

W patogenezie schizofrenii kluczową rolę, obok zaburzeń przekąźnictwa dopaminergicznego, przypisuje się przekąźnictwu serotonergicznemu. Uważa się, że w szczególności w powstawaniu objawów negatywnych w schizofrenii uczestniczą oprócz dopaminy inne układy neuroprzekąźnikowe, np. układ serotoninowy [1]. W 1954 roku Wooley i Shaw [2] sformułowali serotoninową koncepcję schizofrenii, na podstawie początkowych wniosków o antagonistycznym działaniu halucynogennego dietylamidu kwasu lizergowego (LSD) na układ serotonergiczny, wiążąc patomechanizm choroby z niedoborem serotoniny. Hipoteza niedoboru serotoniny w schizofrenii została poparta badaniami wykazującymi niekorzystny wpływ p-chlorofenyloalaniny (p-CPA) będącej inhibitorem syntezy serotoniny na stan kliniczny chorych. Jednak dalsze badania farmakologiczne doprowadziły do modyfikacji serotoninowej koncepcji schizofrenii, wiążąc patomechanizm choroby z nadczynnością układu serotonergicznego. Okazało się, że dietylamid kwasu lizergowego (LSD) pobudza receptory serotoninowe typu 5-HT-2 [3]. Działanie terapeutyczne leków neuroleptycznych nowej generacji związane jest między innymi z blokadą receptorów serotoninowych, która ma wpływ modulujący na przekąźnictwo dopaminergiczne [4]. W badaniach wykazano również, że inny agonista receptorów serotoninowych – m-chlorofenylpiperazyna (mCPP) może powodować zaostrzenie objawów chorobowych u pacjentów chorych na schizofrenię [5].

W badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego osób chorujących na schizofrenię z obciążonym wywiadem rodzinnym stwierdzono podwyższony poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) – metabolitu serotoniny będącego wykładnikiem aktywności serotonergicznej [6].

W badaniach post mortem wykazano zmniejszoną – w porównaniu z osobami zdrowymi – liczbę miejsc wychwytu zwrotnego serotoniny w mózgach osób chorych na schizofrenię [7]. Hernandez i Sokolov [8] stwierdzili wzrost poziomu mRNA transportera serotoniny w korze czołowej u pacjentów ze schizofrenią oraz jego spadek w okolicy skroniowej w porównaniu z grupą kontrolną.

W związku z koncepcją serotoninową proponuje się – jako geny kandydujące związane z tym układem – geny kodujące m.in. receptory serotoninowe, transporter serotoniny oraz hydrosylazę tryptofanu.

Gen kodujący receptor 5HT2A zlokalizowany jest na chromosomie 13q14-q21 [9] i składa się z 3 eksonów oraz 2 intronów [10]. W powyższym genie istnieje wiele polimorfizmów. Najczęściej badanym wariantem (również w niniejszej pracy) jest substytucja T/C w kodonie 102 w pierwszym eksonie (polimorfizm 102T/C – rs6313). Substytucja T/C nie prowadzi do zmiany aminokwasu, ale jest sprzężona z substytucją G/A w pozycji -1438 promotora, która potencjalnie może mieć znaczenie funkcjonalne, np. poprzez modulowanie aktywności transkrypcyjnej [11].

Gen kodujący transporter serotoniny (SLC6A4) znajduje się na chromosomie 17q11.1-17q12 [12] i składa się z 14 eksonów [13]. Opisano wiele polimorfizmów tego genu. Jednym z nich (analizowanym również w niniejszej pracy) jest polimorfizm insercyjno-delecyjny promotorowego odcinka genu transportera serotoniny

– 5-HTTLPR (ang. serotonin transporter linked polymorphic region) zlokalizowany około tysiąca par zasad przed miejscem inicjacji transkrypcji [14]. Polimorfizm 5-HTTLPR (rs4795541) charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad (pz) w rejonie zawierającym zmienną liczbę powtórzeń tandemowych o wielkości motywu od 6 do 8 pz. Ten funkcjonalny polimorfizm jest związany ze zróżnicowaną aktywnością transkrypcyjną genu. Allel z insercją 44pz (allel „long” – allel l) charakteryzuje się 3-krotnie większą aktywnością transkrypcyjną niż allel z delecją 44 pz (allel „short” – allel s) [14, 15, 16].

Oba badane polimorfizmy nie są polimorfizmami flagowymi dla populacji europejskiej.

Material

W badaniu wzięło udział 116 rodzin (chory i oboje rodziców). Badaniem objęto 116 niespokrewnionych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii (70 mężczyzn i 46 kobiet), średnia wieku – 24,48 roku (SD = 6,84), spełniających kryteria diagnostyczne schizofrenii wg DSM-IV [17] i ICD-10 [18]. U 111 pacjentów rozpoznano schizofrenię paranoidalną, u 2 niezróżnicowaną, u 2 chorych rezydualną, a u 1 katatoniczną. Średni wiek początku choroby wynosił 20,55 roku (SD = 4,08) i nie różnił się znacząco w zależności od płci. Pacjenci byli rekrutowani z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. Stan psychiczny chorych oceniany był przez 2 lekarzy psychiatrów z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu na podstawie ustrukturalizowanego wywiadu – SCID [19] – dotyczącego zaburzeń I osi DSM IV, oraz dokumentacji medycznej. U rodziców osób chorych na schizofrenię (116 mężczyzn i 116 kobiet), średnia wieku wynosiła: dla ojców – 54,46 roku (SD = 9,77), dla matek – 52,01 roku (SD = 8,27). Osoby te były badane psychiatrycznie przez lekarza z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu za pomocą ustrukturalizowanego wywiadu – SCID; nie stwierdzono u nich zaburzeń psychicznych.

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

Metoda

Genomowy DNA został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania [20]. Polimorfizm T102C genu 5HTR2A jest polimorfizmem pojedynczego nukleotydu typu SNP (rs6313) i charakteryzuje się substytucją T/C w pozycji 102, która prowadzi do powstania miejsca restrykcyjnego rozpoznawanego przez enzym HpaII. Natomiast badany polimorfizm 5-HTTLPR (rs4795541) charakteryzuje się insercją/delecją 44 par zasad w promotorowym regionie genu, zawierającym powtórzone motywy o wielkości 6-8 par zasad. Analizę przeprowadzono za pomocą metody PCR-RFLP dla polimorfizmu T102C genu 5HTR2A oraz PCR-VNTR dla polimorfizmu 5-HTTLPR. Amplifikacji, metodą PCR, badanego regionu genu 5HTR2A dokonano

używając starterów opisanych przez Du i wsp. w 2000 roku [21]. Natomiast w przypadku polimorfizmu 5-HTTLPR amplifikacji metodą PCR poddano 5'UTR genu, używając starterów opisanych przez Stoltenberg i wsp. [22]. Dla obu polimorfizmów reakcję PCR przeprowadzono, stosując polimerazę Taq (producent – Fermentas). Uzyskany dla polimorfizmu T102C genu 5HTR2A produkt PCR o długości 410 par zasad trawiono używając enzymu HpaII (producent – Fermentas). Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego, w obecności markerów mas DNA określono genotypy. W przypadku polimorfizmu T102C genu 5HTR2A przy braku polimorficznego miejsca restrykcyjnego dla HpaII stwierdza się obecność nietrawionego fragmentu o długości 410 par zasad (allel T), natomiast w obecności polimorficznego miejsca restrykcyjnego powstają 2 fragmenty DNA: o długościach 248 i 162 par zasad (allel C). W przypadku polimorfizmu 5-HTTLPR uzyskano produkty PCR o wielkości 406 par zasad (allel short) lub 450 par zasad (allel long).

Do analizy nierównowagi transmisji alleli badanych polimorfizmów zastosowano program Haploview v. 3.2, dostępny na stronie internetowej: <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php> [23]. Metoda TDT (ang. Transmission Disequilibrium Test) polega na badaniu tzw. trio, w którego skład wchodzi chora osoba oraz jej zdrowi rodzice. W obliczeniach bierzemy pod uwagę tylko rodziców o heterozygotycznym układzie alleli danego polimorfizmu (tzw. tria informatywne). Metoda TDT polegająca na porównaniu liczby alleli przekazanych i nie przekazanych przez rodziców swemu choremu potomstwu pozwala określić, czy istnieje preferencja w ich przekazywaniu osobom chorym. Zaletą rodzinnych badań asocjacyjnych z pominięciem klasycznej grupy kontrolnej jest uniknięcie efektu stratyfikacji. Okazuje się, że określone allele występują w różnych populacjach z różną częstością, a niewłaściwy dobór grupy badanej i kontrolnej pod względem etnicznym może być przyczyną zafałszowania wyników badań asocjacyjnych o charakterze populacyjnym. W przypadku, gdy allel markerowy określonego genu występuje istotnie częściej w danej grupie etnicznej i grupa ta jest częściej reprezentowana przez pacjentów niż przez osoby zdrowe – stwierdza się fałszywą asocjację pomiędzy danym allelem a chorobą. Istnieje też zjawisko odwrotne (tzw. paradoks Simpsona) polegające na maskowaniu prawdziwej, istniejącej asocjacji przez efekt stratyfikacyjny. Ma to miejsce, gdy kierunki prawdziwej i fałszywej asocjacji są przeciwstawne.

Wyniki

Analizowano częstość przekazywania przez rodziców swoim chorym na schizofrenię dzieciom alleli polimorfizmu T102C genu 5HTR2A oraz polimorfizmu 5-HTTLPR przy zastosowaniu metody TDT. Tabela 1 przedstawia liczbę oraz charakterystykę badanych trio dla obu polimorfizmów. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnej statystycznie preferencji w przekazywaniu któregośkolwiek z alleli zarówno polimorfizmu T102C genu 5HTR2A jak i polimorfizmu 5-HTTLPR (tabela 2). W przypadku polimorfizmu T102C genu 5HTR2A allelem częściej przekazywanym przez rodziców swoim chorym dzieciom był allel T (przekazany w 52 przypadkach, nie przekazany w 40 przypadkach; wartość $p = 0,211$). Natomiast dla polimorfizmu

5-HTTLPR częściej przekazywanym allelem był allel s (przekazany w 55 przypadkach, nie przekazany w 47 przypadkach; wartość $p = 0,428$).

Tabela 1. Liczba oraz charakterystyka badanych trio dla polimorfizmów: T102C genu 5HTR2A, ins/del promotora genu SERT

	5HTR2A	SERT
Liczba trio	97	113
Rzadki allel	C	s
Częstość rzadkiego allelu	0,435	0,34

Tabela 2. Częstość przekazywania przez rodziców swoim chorym dzieciom alleli polimorfizmów: T102C genu 5HTR2A, ins/del promotora genu SERT

	5HTR2A n = 97	SERT n = 113
Częściej przekazywany allel	T	s
Przekazane/nie przekazane	52/40 (57%/43%)	55/47 (54%/46%)
Chi ²	1,565	0,627
p	0,211	0,428
Istotność statystyczna	NS	NS

NS – nieistotnie statystycznie

Dla całej badanej grupy stwierdzono zgodność rozkładu częstości genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga zarówno w przypadku polimorfizmu T102C genu 5HTR2A (HWE=0,672), jak i polimorfizmu 5-HTTLPR (HWE=0,989).

Omówienie wyników

W naszych badaniach nie stwierdziliśmy związku badanych polimorfizmów ze schizofrenią. Uzyskane dotychczas wyniki są niejednoznaczne w przypadku obu badanych polimorfizmów. Dwie niezależne metaanalizy dotyczące polimorfizmu T102C genu 5HTR2A wykazały związek allelu C z chorobą [24, 25]. Jednak kolejna, obszerna metaanaliza przyniosła negatywne wyniki [26]. Natomiast ostatnie badanie znaczącej grupy chorych wykazało związek allelu T z chorobą [27]. W badaniach asocjacyjnych polimorfizmu 102T/C metodą TDT wykazano istotnie częstsze przekazywanie allelu C chorującym dzieciom przez ich rodziców [11]. Jednak większość badań z wykorzystaniem metody TDT przyniosła negatywne wyniki [28, 29].

Również przeprowadzona dla polimorfizmu 5-HTTLPR metaanaliza nie dała pozytywnych rezultatów [30]. W 2005 r. Dubertret i wsp. [31], badając polimorfizm 5-HTTLPR chorych na schizofrenię i ich rodzin, z wykorzystaniem metody TDT, stwierdzili częstsze przekazywanie allelu l przez rodziców swoim chorym dzieciom.

W innych badaniach z wykorzystaniem metody TDT nie stwierdzono związku powyższego polimorfizmu z ryzykiem zachorowania na schizofrenię [5, 32]. W jedynych do tej pory badaniach populacji polskiej nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem 5-HTTLPR a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Wykazano jednak, że u chorych na schizofrenię kobiet homozygotycznych względem allelu s występuje słabsze nasilenie objawów psychopatologicznych [33].

Fakt, że badane grupy pacjentów nie są wystarczająco homogenne pod względem przebiegu choroby oraz jej objawów, stwarza możliwość uzyskania fałszywie dodatnich lub ujemnych wyników. Kategorie diagnostyczne obejmują bardzo heterogennych pacjentów, co znacznie utrudnia uzyskanie obiektywnych rezultatów. Wiadomo ponadto, że zaburzenia w układzie serotoninowym związane są z różnymi zaburzeniami psychicznymi i mogą prowadzić do wystąpienia różnych objawów. Wydaje się, że wpływ układu serotoninowego na zaburzenia psychiczne być może lepiej analizować w odniesieniu do poszczególnych objawów i ich nasilenia niż w odniesieniu do konkretnych jednostek chorobowych [34].

W schizofrenii najbardziej prawdopodobny wydaje się złożony model dziedziczenia schorzenia, polegający na łącznym działaniu wielu (kilkunastu lub kilkudziesięciu) genów [35]. Brak asocjacji badanych polimorfizmów ze schizofrenią nie wyklucza istnienia takiego związku w przypadku innego polimorfizmu genu kodującego receptor 5HT2A czy transporter serotoniny. Dla wyjaśnienia tych kwestii konieczne są dalsze badania.

Wnioski

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono związku polimorfizmu T102C genu 5HTR2A oraz polimorfizmu 5-HTTLPR ze schizofrenią.

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

Отсутствие ассоциации между интерциин-делецийным полиморфизмом промоторного отрезка гена транспорта серотонина, а также полиморфизма T102C гена, кодирующего рецептор 5HT2A и шизофренией. Семейные исследования

Содержание

Задание. Заданием настоящей работы было определение частоты передачи аллели двух кодирующих генов (относящихся к серотониновой гипотезе шизофрени) родителями, болеющих шизофренией детям, анализу подвергнуты гены: 5HTR2A (полиморфизм T102C) и SL C6A4 (полиморфизм 5-HTTLPR).

Метод. В исследовании приняло участие 116 семей (больной с диагнозом шизофрени и обое родители). Ввиду на проблемы в генотипировании или несогласность наследования (иной биологический родитель или же ошибка в генотипировании) число исследованных трио для отдельных полиморфизмов различна (трио не были отброшены из исследования, однако не были анализированы в случаях данного полиморфизма). Психическое состояние больных и их родителей был оценен на основании ультраструктурного анамнеза SCID, относящийся к нарушениям 1 оси по DSM-IV.

У всех родителей пациентов, принимающих участие в исследовании, не отмечено психических нарушений. Проведен анализ ДНК, изолированной из периферической крови методом высаливания. Генотипные определения исследованных полиморфизмов, на основании метода PCR, при использовании анализа PCR-RFLP (5HTP2A) и PCR-VNTR (SLC6A4). Статистический анализ частоты передачи аллели проведен с использованием метода TDT. Для анализа неравновесия трансмиссии аллели исследованных полиморфизмов применена программа Хаплевью 3.2.

Результаты. В предложенном исследовании не отмечено связи анализируемых полиморфизмов генов: 5HTR2A (T102C) и SLC6A4 (5-HTTLPR) с шизофренией,

Выводы. На основании проведенных исследований истекает необходимость проведения последующих наблюдений над ролью указанных полиморфизмов при шизофрении, в том также исследований с использованием метода TDT и классических ассоциативных исследований.

Mangel an Assoziation zwischen Insertions- und Deletionspolymorphismus der Promotorregion des Gens des Serotonintransporters und dem T102C Polymorphismus des 5-HT2A Rezeptorgens und Schizophrenie - Familienstudie

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Häufigkeit der Übertragung der Allele der zwei Gene (Anknüpfung an die Serotonin-Hypothese der Schizophrenie) durch die Eltern an ihre an Schizophrenie erkrankten Kinder. Analysiert wurden die Gene: 5HTR2A (T102C – Polymorphismus) und SLC6A4 (5-HTTLPR-Polymorphismus).

Methode. An die Studie wurden 116 Familien eingeschlossen (Kranke mit der Diagnose Schizophrenie und ihre Eltern). Wegen Mangel an Genotypisierung oder Inkorrektheit der Vererbung (ein anderer biologischer Elternteil oder Fehler bei der Genotypisierung) ist die Zahl der untersuchten Dreipersonengruppen für einzelne Polymorphismusarten unterschiedlich (diese Dreipersonengruppen wurden von der Studie nicht eliminiert, sie wurden jedoch im Falle eines gegebenen Polymorphismus nicht analysiert). Der psychische Zustand der Kranken und ihrer Eltern wurde mit dem strukturalisiertem Interview SCID beurteilt – zu Störungen der 1. Achse DSM IV. Bei allen Eltern der Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden keine psychischen Störungen diagnostiziert. DNA wurde aus dem peripheren Blut mit der Aussalzen - Methode isoliert. Die Genotypen-Bezeichnungen der untersuchten Polymorphismen wurden mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit der Anwendung der PCR-RFLP Analyse (5HTR2A) und PCR-VNTR (SLC6A4) Analyse durchgeführt. Die statistische Analyse der Häufigkeit der Übertragung der Allele wurde mit der TDT-Methode durchgeführt. Zur Analyse der Nicht-Gleichheit der Allelentransmission der untersuchten Polymorphismen wurde das Programm Haploview v. 3.2 angewandt.

Ergebnisse. In der besprochenen Studie wurden keine Zusammenhänge zwischen den analysierten Polymorphismen der Gene 5HTR2A (T102C) und SLC6A4 (5-HTTLPR) festgestellt.

Schlussfolgerungen. Es scheint notwendig zu sein, weitere Studien an der Rolle der obigen Polymorphismen in der Schizophrenie durchzuführen, darunter auch Studien mit der TDT-Methode und mit klassischen assoziativen Untersuchungen.

Le manque des associations du polymorphisme d'insertion/d'délétion de la région du promoteur du gène transporteur de sérotonine, du polymorphisme T102C du gène codant le récepteur 5HT2A et de la schizophrénie – études de familles

Résumé

Objectif. On essaie de définir la fréquence de transmission des allèles de deux gènes candidats (liée avec l'hypothèse sérotoninergique de la schizophrénie) par les parents aux enfants souffrant de schizophrénie. On analyse les gènes : 5HTR2 (polymorphisme T102C) et SLC6A4 (polymorphisme 5-HTTLPR).

Méthode. On examine 116 familles (patient schizophrène et ses parents). A cause des manques dans les génotypes (autre parent biologique ou erreur génotypique) le nombre des trios examinés pour les polymorphismes particuliers est divers (ces trios ne sont pas exclus d'examen mais ils ne sont pas analysés). L'état psychique des patients et de leurs parents sont analysés avec SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder). Chez tous les parents des patients examinés on ne trouve pas des troubles mentaux. On analyse l'ADN isolé du sang périphérique avec la méthode du relargage. Le polymorphisme est examiné avec la méthode PCR (analyse PCR-RFLP de 5HTR2A et PCR-VNTR de SLC6A4). L'analyse statistique de la fréquence de la transmission des allèles est faite avec la méthode DTD (Transmission Disequilibrium Test). Pour l'analyse du déséquilibre de la transmission des allèles on utilise le programme Haploview version 3.2.

Résultats. On n'atteste pas d'associations des polymorphismes examinés des gènes : 5HTR2A (T102C) et SLC6A4 (5-HTTLPR) et de la schizophrénie.

Conclusions. Il semble qu'il faut continuer les recherches concernant le rôle de ces polymorphismes pendant la schizophrénie en utilisant la méthode TDT et les méthodes classiques d'association.

Piśmiennictwo

1. Wolfarth S, Ossowska K. *Farmakologia leków przeciwpsychotycznych*. W: Bijak M, Lasoń W, red. *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro*. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2000, s. 9–26.
2. Wooley DW, Shaw E. *A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1954; 40, 228–231.
3. Pużyński S, Rybakowski J. *Neurobiologia zaburzeń psychicznych*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom I. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2002, s. 151–178.
4. Kostowski W. *Leki neuroleptyczne*. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1996, s. 144–161.
5. Hranilovic D, Schwab SG, Jernej B, Knapp M, Lerer B, Albus M, Rietschel M, Kanyas K, Borrmann M, Lichtermann D, Maier W, Wildenauer DB. *Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings*. Mol. Psychiatry 2000; 5 (1): 91–95.
6. Sedvall GC, Wode-Helgodt B. *Aberrant monoamine metabolite levels in CSF and family history of schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 1980; 37: 1113–1116.
7. Joyce J, Shane A, Lexow N, Winokur A, Casanova MF, Kleinman JE. *Serotonin uptake sites and serotonin receptors are altered in limbic system of schizophrenics*. Neuropsychopharmacol. 1994; 8: 315–336.
8. Hernandez I, Sokolov BP. *Abnormal expression of serotonin transporter mRNA in the frontal and temporal cortex of schizophrenics*. Mol. Psychiatry 1997; 2: 57–64.
9. Hsieh CL, Bowcock AM, Farrer LA, Hebert JM, Huang KN, Cavalli-Sforza LL, Julius D, Francke U. *The serotonin receptor subtype 2 locus HTR2 is on human chromosome 13 near genes for esterase D and retinoblastoma-1 and on mouse chromosome 14*. Somat. Cell. Mol. Genet. 1990; 16 (6): 567–574.
10. Chen K, Yang W, Grimsby J, Shih JC. *The human 5-HT2 receptor is encoded by a multiple intron-exon gene*. Brain Res. Mol. Brain Res. 1992; 14 (1–2): 20–26.
11. Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardno A, Murphy KC, Jones L, Buckland PR, McGuffin P, Lesch KP, Owen MJ. *A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter*. Mol. Psychiatry 1998; 3: 42–49.

12. Ramamoorthy S, Bauman A, Moore K, Han H, Yang-Feng T, Chang A, Ganapathy V, Blakely R. *Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1993; 90: 2542–2546.
13. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL. *Organisation of the human serotonin transporter gene*. J. Neural Trans. 1994; 95: 157–162.
14. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*. J. Neurochem. 1996; 66 (6): 2621–2624.
15. Heils A, Mossner R, Lesch KP. *The human serotonin transporter gene polymorphism-basic research and clinical implications*. J. Neural Transm. 1997; 104 (10): 1005–1014.
16. Greenberg B, Tolliver T, Huang S, Li Q, Bengel D, Murphy DL. *Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets*. Am. J. Med. Genet. 1999; 88 (1): 83–87.
17. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fourth edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
18. *International classification of diseases – tenth revision (ICD-10). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO; 1992.
19. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JW. *User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders – research version (SCID-I, version 2.0, February 1996, FINAL version)*.
20. Miller SA, Dykes D, Plesky HF. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucleic Acids Res. 1988; 16: 1215.
21. Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD. *Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder*. Am. J. Med. Genet. 2000; 96 (1): 56–60.
22. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Fitzgerald HE, Zucker RA, Little KY. *Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism*. Am. J. Med. Genet. 2002; 114 (2): 230–234.
23. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. *Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps*. Bioinform. 2005; 21 (2): 263–265.
24. 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; 67 (1): 53–62.
25. Badner JA, Gershon ES. *Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia*. Mol Psychiatry 2002; 7 (4): 405–411.
26. Li D, Duan Y, He L. *Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006; 340 (3): 1006–1015.
27. Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, Burrell GJ, Rice JP, Nertney DA, Olincy A, Rozic P, Vinogradov S, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Crowe RR, Cloninger CR, Martinez M, Gejman PV. *No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics*. Am. J. Psychiatry 2008; 165 (4): 497–506. E-pub 2008 Jan 15. Erratum in: Am. J. Psychiatry 2008; 165 (10): 1359.
28. Fanous AH, Neale MC, Straub RE, Webb BT, O'Neill AF, Walsh D, Kendler KS. *Clinical features of psychotic disorders and polymorphisms in HT2A, DRD2, DRD4, SLC6A3 (DAT1), and BDNF: a family based association study*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004; 125 (1): 69–78.

29. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE, O'Neill A, Kendler KS, Walsh D, Gill M. *No association or linkage between the 5-HT2a/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families.* Am. J. Med. Genet. 1997; 74 (4): 370–373.
30. Fan JB, Sklar P. *Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia.* Mol. Psychiatry 2005; 10 (10): 928–938.
31. Dubertret C, Hanoun N, Ades J, Hamon M, Gorwood P. *Family-based association study of the 5-HT transporter gene and schizophrenia.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005; 8 (1): 87–92.
32. Sun WW, Fan JB, Qian XQ, Tang JX, Xing YL, Shi JG, Zhu SM, Liu HJ, Gu NF, Feng GY, He L. *Transmission disequilibrium test of polymorphisms of serotonin transporter gene and schizophrenia based on family trios.* Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2003; 20 (4): 342–344.
33. Sanak M, Wciórka J. *Polimorfizm regionu promotorowego genu dla transportera serotoniny w schizofrenii.* Post. Psychiatr. Neurol. 2004; 13 (4): 331–339.
34. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. *Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses.* Mol. Psychiatry 2002; 7 (1): 95–99.
35. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. *Genetic basis of schizophrenia.* Lancet 1995; 346: 678–682.

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

Otrzymano: 12.06.2009
Zrecenzowano: 7.08.2009
Otrzymano po poprawie: 14.12.2009
Przyjęto do druku: 14.12.2009