



## Polimorfizm regionu promotorowego genu dla transportera serotoniny w schizofrenii\*

*Polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter gene in schizophrenia*

MAREK SANAK<sup>1</sup>, JACEK WCIÓRKA<sup>2</sup>

Z: 1. Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie  
2. I Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**STRESZCZENIE.** *Cel.* W regionie regulatorowym genu kodującego transporter dla serotoniny u człowieka występuje polimorfizm genetyczny (5-hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region – 5-HTTLPR), dla którego w licznych opublikowanych pracach poszukiwano związku z ryzykiem występowania chorób psychicznych. Dotychczas nie badano związku tego polimorfizmu z obrazem psychopatologicznym schizofrenii. Celem tego badania było zbadanie asocjacji polimorfizmu 5-HTTLPR ze schizofrenią oraz jej obrazem psychopatologicznym. *Metoda.* U 242 chorych na schizofrenię (spełnione kryteria wg DSM-IV i ICD-10) zbadano promotorowy polimorfizm genetyczny transportera dla serotoniny i porównano jego rozkład z rozkładem w grupie kontrolnej obejmującej 192 zdrowych osób. Dokonano analizy związków między objawami psychopatologicznymi ocenianymi u badanych chorych wg skali PANSS a genotypem polimorfizmu 5-HTTLPR. *Wyniki.* Nie stwierdzono genetycznej asocjacji między wariantami allelicznymi genu dla transportera serotoniny a schizofrenią. Wykazano, że u chorych homozygotycznych dla delecyjnego wariantu allelicznego nasilenie objawów ocenianych skalą PANSS jest mniejsze. Ponadto, u kobiet chorych na schizofrenię wyróżniono objawy psychopatologiczne składające się na łagodniejszy kliniczny obraz choroby skojarzony z homozygotycznością względem allelu delecyjnego. *Wnioski.* Polimorfizm 5-HTTLPR nie jest związany z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. U chorych na schizofrenię kobiet homozygotycznych względem allelu *s* obserwowane jest słabsze nasilenie objawów psychopatologicznych.

**SUMMARY.** *Aim.* A functional polymorphism (5-HTTLPR: 5-hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region) in the promoter region of the serotonin transporter gene (SLC6A4) has been associated with a number of psychiatric disturbances. To our knowledge, the involvement of this polymorphism in the pathogenesis of schizophrenia has not been reported. The aim of the present study was to investigate the possibility that the 5-HTTLPR polymorphism might be associated with the psychopathology of schizophrenia. *Methods.* We studied the functional polymorphism in the 5'flanking regulatory (promoter) region of the gene (SLC6A4) coding for the serotonin transporter protein in 242 patients with schizophrenia (according to the DSM-IV and ICD-10 criteria) and 192 control subjects. Patients were evaluated for psychotic symptomatology using the PANSS scale and typed for 5-HTTLPR variants using PCR techniques. *Results.* 5-HTTLPR allele frequencies were not significantly different between controls and schizophrenics; genotype analysis also did not show any association. However, in homozygotic patients the *s* allele of the 5-HTTLPR was associated with a decreased intensity of psychopathological symptoms measured by the PANSS scale. Similarly, in homozygotic schizophrenic women the *s* allele of the 5-HTTLPR contributed to the benignity of the disease. *Conclusions.* A functional polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter is not a risk factor for the development of schizophrenia. The *s* allele of 5-HTTLPR in homozygotic schizophrenic women is associated with a reduced psychotic symptomatology.

\* Praca została wykonana ze środków Ministerstwa Nauki i Informatyzacji (4P05B 01216)

**Słowa kluczowe:** polimorfizm 5-HTTLPR / schizofrenia / obraz psychopatologiczny  
**Key words:** polymorphism 5-HTTLPR / schizophrenia / psychopathology

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) jest jednym z neuroprzekaźników układu nerwowego związanym z trofotropowym systemem mózgu o licznych projekcjach włókien nerwowych nielicznych neuronów serotonergicznych. Z przestrzeni synaptycznej serotonina jest aktywnie wychwytywana zwrótnie poprzez system aktywnego transportu sprzężony z przepływem jonów sodowych i chlorkowych. Białko transportujące, zwane transporterem serotoniny (5-HTT) powoduje ustanie pobudzenia receptorów dla tego neuroprzekaźnika i powrót serotoniny do puli presynaptycznej. W roku 1983 sklonowano ludzki gen dla 5-HTT [1]. Znajduje się on na chromosomie 17q11.1-q12 i koduje polipeptyd o długości 630 aminokwasów. Gen ten, nazwany SLC6A4 (*solute carrier family 6*) zbudowany jest z 14 eksonów i rozciąga się na przestrzeni 31 tysięcy par zasad nukleotydowych [2, 3]. Stwierdzono występowanie wariantów polimorficznych tego genu. W obrębie drugiego eksonu Ogilvie i wsp. [4] zidentyfikowali polimorfizm typu powtórzeń tandemowych (VNTR) charakteryzujący się występowaniem 3 alleli. W regionie kontrolującym transkrypcję genu – promotorze, w niekodującym odcinku 5', Heils i wsp. [5] opisali inną zmienność sekwencji, nazwaną 5-HTTLPR. Allel delecyjny (*short – s*) ma delecję 44 nukleotydów i różni się od allelu „długiego” (*long – l*) zmniejszoną aktywnością transkrypcyjną genu. Systematyka tego polimorfizmu, zaproponowana przez Nakamura i wsp. [6], rozróżnia aż 14 różnych alleli 5-HTTLPR o liczbie powtarzających się od 14 do 22 razy niekompletnych motywów nukleotydowych, jednakże do najczęstszych należą właśnie *allele s* i *l* zbudowane odpowiednio z 14 i 16 powtórzeń.

Czynnościowe znaczenia polimorfizmu 5-HTTLPR zostało zbadane przez Lescha i wsp. [7], na podstawie ekspresji białka reporterowego *in vitro*, potwierdzone ozna-

czaniem ekspresji mRNA dla 5-HTT i powinowactwem do serotoniny frakcji błony komórkowej zawierającej białko transportera. W pracy Lescha opisano również korelacje 5-HTTLPR z neurotycznymi cechami osobowości. Liczne badania sugerowały związek 5-HTTLPR z dwubiegunową lub jednobiegunową chorobą afektywną [8, 9, 10, 11]. Ponadto znaleziono związek 5-HTTLPR z zachowaniem gwałtownym i samobójczym [12, 13], jak i ze zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi [14, 15]. Ponowne badania nie zawsze potwierdzały te wstępne doniesienia [16, 17, 18].

Schizofrenia jest jedną z najczęstszych chorób psychicznych. Liczne badania epidemiologiczne i genetyczne potwierdzają dziedziczenie się ryzyka zachorowania na schizofrenię [19, 20], jakkolwiek zgodnie z wieloczynnikowym modelem dziedziczenia tej choroby wywołana jest ona przez nieznaną przyczynę. Wstępne badania opublikowane przez Colliera i wsp. [21] zasugerowały związek polimorfizmu 5-HTTLPR z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Podobne asocjacje genetyczne dla tego polimorfizmu opisano w zaburzeniach schizoafektywnych czy schizofrenicznych paranoidalnych [22].

## CEL

Celem pracy było porównanie częstości wariantów allelicznych polimorfizmu 5-HTTLPR u chorych na schizofrenię i u zdrowych, a także poszukiwanie związku między objawami psychopatologicznymi u chorych na schizofrenię a genotypem 5-HTTLPR. Posłużono się analizą statystyczną nasilenia objawów choroby ocenionych wg skali PANSS, u chorych różniących się genotypami 5-HTTLPR. Ze względu na udokumentowany efekt fenotypowy 5-HTTLPR u osób zdrowych, przejawiający się takimi cechami osobowości, jak np. neurotyczność,

prawdopodobne było uchwycenie różnic w zakresie objawów psychopatologicznych u chorych różniących się badanym genotypem. Mogłoby to okazać się pomocne w przewidywaniu indywidualnych różnic w obrazie klinicznym schizofrenii.

ków rekrutowanych spośród personelu ośrodków prowadzących badanie (w tym 119 kobiet; średnia wieku = 36,9; odchylenie standardowe  $\pm 9,3$ ).

## METODA

### OSOBY BADANE

Uczestnicy badania wyrazili zgodę na wzięcie w nim udziału, a plan badania został zaakceptowany przez Komisję Etyczną Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

*Grupa badana.* Zbadano 242 osoby (w tym 121 kobiet) chorych na schizofrenię, u których rozpoznanie spełniało jednocześnie kryteria diagnostyczne ICD-10 i DSM-IV. Chorzy, wszyscy polskiego pochodzenia, byli włączani do badania podczas nawrotu choroby (55,4%), w fazie przewlekłej lub rezydualnej (27,5%) lub z okresie pierwszego epizodu schizofrenii (12,3%). Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w tabl. 1.

*Grupą kontrolną* do badania genotypu 5-HTTLPR stanowiło 192 zdrowych ochotni-

*Genotypowanie.* Od chorych pobrano próbkę krwi żyłnej w celu genotypowania polimorfizmu 5-HTTLPR. Próbkę krwi zostały zakodowane i genotypowane bez wiedzy dotyczącej rozpoznania. Genomowe DNA izolowano z krwi metodą trawienia enzymatycznego proteinazą K i wysalania. Zmienny region regulatorowy genu dla 5-HTT amplifikowano przy użyciu starterów: SERT5: TGA ATG CCA GCA CCT AAC CCC TAA i SERT3: GGA TTC TGG TGC CAC CTA GAC GC, stosując bufor IN (*Epicentre, USA*) oraz polimerazę Finzyme II (*Finzyme, Finlandia*) z 20 ng DNA genomowego, przy profilu termicznym polimerazowej reakcji łańcuchowej 96–68–72°C. Produkty reakcji o długości 409/410 par zasad (*allele s* – 14A/14B) i 441/442/444 pary zasad (*allele l* – 16C/16A/16B)

Tablica 1. Charakterystyka kliniczna chorych na schizofrenię

Analizowana zmienna		Chorzy razem (n=242)	Mężczyźni (n=118)	Kobiety (n=119)
Wiek (lata) średnia $\pm$ SD		37,7 $\pm$ 12,94	35,3 $\pm$ 12,23	40,12 $\pm$ 13,21
Wiek zachorowania (lata) średnia $\pm$ SD		25,0 $\pm$ 7,38	24,15 $\pm$ 6,94	25,86 $\pm$ 7,72
Liczba nawrotów choroby średnia $\pm$ SD		8,78 $\pm$ 10,6	7,76 $\pm$ 9,12	9,77 $\pm$ 11,8
Łączny czas pobytu w szpitalu (dni) średnia $\pm$ SD		86,6 $\pm$ 116,4	100,6 $\pm$ 154,2	72,5 $\pm$ 54,4
Zamieszkanie (%)	wieś	3,3	4,2	2,5
	miasteczko	14,9	16,7	13,4
	miasto	80,6	79,2	84,0
Faza choroby (%)	pierwszy epizod	12,3	16,5	10,2
	nawrót	55,4	46,1	64,4
	przewlekła	18,9	23,5	14,4
	rezydualna	8,6	9,6	7,6
	remisja	2,6	1,7	3,4
Rodzinny wywiad w kierunku schizofrenii (%)		27,3	26,1	28,4

SD – odchylenie standardowe

rozdzielano na 1,4% żelu agarozowym (*SFR Agarose, Amresco, USA*) barwionym bromkiem etydyny.

**Ocena kliniczna.** Do oceny stanu psychicznego chorych wykorzystano powszechnie stosowaną „Skalę zespołu pozytywnego i negatywnego” (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*) opracowana przez Kaya i wsp. [ ], opisującą 30 charakterystycznych objawów zespołu schizofrenicznego należących do 3 grup objawów: tzw. pozytywnych, negatywnych i ogólnych.

**Analiza statystyczna.** Częstości genotypów i alleli porównano między grupami testem  $\chi^2$ , ten sam test zastosowano do porównania obserwowanych i oczekiwanych zgodnie z regułą Hardy’ego-Weinberga liczebności genotypów. Do oceny korelacji genotypu z charakterystyką kliniczną chorych wykorzystano współczynnik korelacji rang Spearmana. Różnice w nasileniu objawów psychopatologicznych ocenionych skalą PANSS zbadano dla 3 klas genotypów nieparametrycznym testem Kruskala-Wallisa. Porównań między homozygotami s/s a pozostałymi genotypami (heterozygotami s/l i homozygotami l/l) dokonano nieparametrycznym testem dla zmiennych niepowiązanych Manna-Whitneya. Obliczenia przeprowadzono przy użyciu programu statystycznego SPSS for Windows, wersja 11.

## WYNIKI

W grupie chorych na schizofrenię u 95 osób (39,3%) stwierdzono genotyp l/l, u 101 (41,7%) genotyp l/s, a u 46 (19,0%) genotyp s/s. Częstość występowania *allelu s* w tej grupie wynosiła 0,399. Nie stwierdzono różnicy między liczebnościami genotypów obserwowanymi a oczekiwanymi na podstawie reguły Hardy’ego-Weinberga. Nie było istotnych różnic między częstościami genotypów u mężczyzn (42,1%; 39,7%; 18,2%) i u kobiet (36,4%; 43,8%; 19,8%). W grupie kontrolnej stwierdzono 69 (35,9%) homozygot l/l, 93 (48,4%) heterozygot l/s i 30 (15,6%) homozygot s/s. W grupie tej częstość *allelu s* wynosiła 0,398. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości genotypów i *allelu s* między chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną.

Polimorfizm 5-HTTLPR nie korelował z wiekiem zachorowania, liczbą nawrotów choroby, ani z łącznym czasem hospitalizacji chorych.

Po sklasyfikowaniu chorych do trzech genotypów 5-HTTLPR stwierdzono istotne statystycznie różnice w nasileniu trzech spośród objawów ocenianych skalą PANSS, jak i też w łącznym nasileniu wszystkich objawów (ryc. 1).

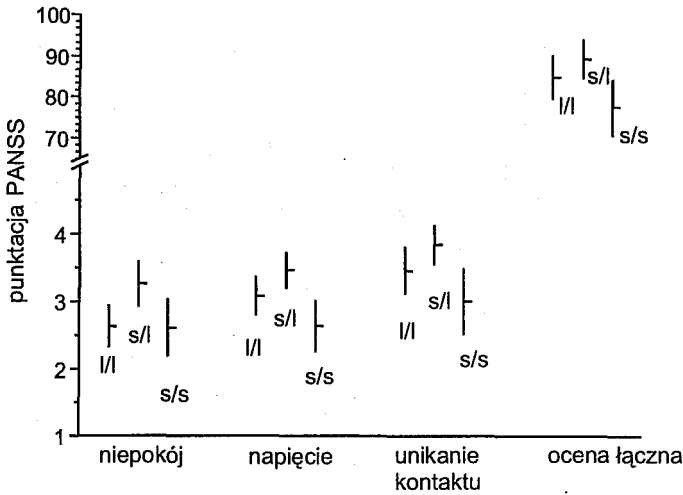
Tablica 2. Różnice w nasileniu objawów psychopatologicznych ocenianych skalą PANSS w zależności od genotypu 5-HTTLPR

Oceniany objaw (wg skali PANSS)	Genotyp s/s, n=45 (średnia; 95% CI)	Genotyp s/l i l/l, n=191 (średnia; 95% CI)	Istotność różnicy
Wrogość (P7)	1,44 (1,17–1,72)	1,96 (1,74–2,19)	0,036
Napięcie (G4)	2,72 (2,28–3,16)	3,32 (3,11–3,54)	0,009
Manieryzmy, zastyganie (G5)	1,89 (1,43–2,34)	2,44 (2,18–2,69)	0,031
Brak współpracy (G8)	2,50 (1,98–3,02)	3,09 (2,83–3,36)	0,046
Słaba kontrola impulsów (G14)	2,22 (1,68–2,77)	2,58 (2,32–2,83)	0,05
Czynne unikanie społeczne (G16)	2,81 (2,31–3,20)	3,61 (3,36–3,85)	0,022
Łączna ocena wg PANSS przy przyjęciu do szpitala	78,6 (71,5–85,7)	87,4 (83,5–91,3)	0,029
Łączna ocena wg PANSS po leczeniu	52,3 (45,5–58,6)	52,1 (48,9–55,2)	ns

Tabela 3. Płeć chorych a różnice w nasileniu objawów psychopatologicznych ocenianych skalą PANSS w zależności od genotypu 5-HTTLPR

Oceniany objaw (wg skali PANSS)	Mężczyźni			Kobiety		
	genotyp s/s, n=24 średnia (95% CI)	genotyp s/l i l/l, n=94 średnia (95% CI)	istotność różnicy	genotyp s/s, n=21 średnia (95% CI)	genotyp s/l i l/l, n=97 średnia (95% CI)	istotność różnicy
Wrogość (P7)	1,32 (1,00–1,64)	2,03 (1,71–2,36)	0,045	1,45 (1,06–1,84)	1,87 (1,60–2,14)	ns
Słaby kontakt (N3)	2,82 (2,26–3,38)	3,92 (3,62–4,23)	0,0001	3,85 (2,92–4,78)	3,55(3,24–3,87)	ns
Brak spontaniczności i płynności rozmowy (N6)	3,00 (2,36–3,64)	3,68 (3,34–4,01)	0,025	3,45 (2,50–4,40)	3,28 (2,95–3,60)	ns
Napięcie (G4)	2,18 (1,66–2,71)	3,40(3,10–3,69)	0,001	3,25 (2,71–3,79)	3,20 (2,92–3,48)	ns
Manieryzmy, zastyganie (G5)	1,59 (1,14–2,04)	2,54 (2,19–2,89)	0,014	2,20 (1,37–3,03)	2,29 (1,96–2,62)	ns
Brak współpracy (G8)	1,95 (1,42–2,49)	3,33 (2,96–3,70)	0,001	3,20 (2,42–3,98)	2,91 (2,57–3,26)	ns
Zaburzenie uwagi (G11)	2,73 (2,11–3,34)	3,59 (3,30–3,89)	0,008	3,10 (2,42–3,78)	3,02 (2,75–3,29)	ns
Brak wglądu (G12)	3,05 (2,43–3,66)	4,14 (3,79–4,49)	0,001	4,55 (3,83–5,27)	3,82 (3,47–4,17)	0,08
Pochłonięcie (G15)	3,18 (2,53–3,83)	3,91 (3,58–4,25)	0,002	3,70 (2,94–4,46)	3,70 (3,38–4,02)	ns
Unikanie społeczne (G16)	2,95 (2,29–3,62)	3,96 (3,64–4,28)	0,002	3,20 (2,35–4,05)	3,39 (3,06–3,73)	ns
Łączna ocena wg PANSS przy przyjęciu do szpitala	74,82 (64,38–85,26)	90,27 (85,02–95,52)	0,002	84,40 (75,53–93,27)	85,63 (80,48–90,77)	ns
Łączna ocena wg PANSS po leczeniu	47,23 (40,75–53,71)	52,87 (48,44–57,30)	ns	59,30 (49,37–69,23)	52,19 (48,09–56,29)	ns

CI – przedział ufności (*confidence interval*); ns – brak istotności statystycznej



Ryc. 1 Objawy psychopatologiczne różniące się znamienne w nieparametrycznej analizie wariancji ( $p < 0,05$ ). Średnia i 95% przedziały ufności oceny w skali PANSS dla 3 klas genotypu 5-HTTLPR.

Wynik ten sugerował mniejsze nasilenie objawów psychopatologicznych u homozygot *s/s*. Na tej podstawie dokonano dalszych porównań objawów psychopatologicznym między homozygotami *s/s* a pozostałymi genotypami (heterozygotami *s/l* i homozygotami *l/l*). Statystycznie znamienne różnice ocen w skali PANSS zestawiono w tabl. 2.

Na podstawie takiej samej klasyfikacji genotypowej porównano objawy psychopatologiczne osobno u chorych kobiet i mężczyzn. Wyniki tych porównań zestawiono w tabl. 3, stwierdzając znamienne statystycznie różnice niemal wyłącznie u chorych kobiet.

## OMÓWIENIE

W pierwszym doniesieniu, Lesch i wsp. [7], na podstawie genotypowania 505 osób, ustalił częstość *allelu s* dla 5-HTTLPR na 0,43%. Zbadana przez nas polska grupa kontrolna nie różniła się od tej populacji niemieckiej ani częstością *allelu s*, ani częstościami genotypów. Podobne częstości wariantów genetycznych 5-HTTLPR stwierdzone u zbadanych przez nas 242 chorych wskazują, że gen ten nie jest związany z ryzykiem zachoro-

wania na schizofrenię. Potwierdza to wnioski z badań Rao i wsp. [23] oraz Serettiego i wsp. [18]. Ponadto, pośmiertne badania mózgu chorych na schizofrenię nie wykazały różnic biochemicznych 5-HTT związanych z polimorfizmem 5-HTTLPR [24].

W badaniach eksperymentalnych Lescha i wsp. [7], komórki o genotypie *l/l* pobierały około dwukrotnie więcej serotoniny w porównaniu do genotypu *s/l* i *s/s*. Jednakże inne prace dokumentują powiązanie cech fenotypowych raczej z genotypem *s/s*, a nie z genotypami *s/l* lub *l/l* [12, 25]. Różnice te mogą być powodowane złożonością mechanizmu neurotransmisji leżącego u podłoża zachowania człowieka. Genotyp *s/s* korelował ze zmianą odpowiedzi na leczenie chorób afektywnych [26] a także z występowaniem autyzmu [27]. W przypadku długotrwałego leczenia depresji, osoby z genotypem *s/s* istotnie gorzej odpowiadały na farmakoterapię [28]. W rodzinach z wieloma chorymi na schizofrenię stwierdzono sprzężenie genetyczne tej choroby z 5-HTT [29], a analiza ekspresji tego genu sugerowała dominujący efekt *allelu s* oraz interakcję ze wspomnianym polimorfizmem intronowym typu VNTR [30].

W zbadanej przez nas grupie chorych na schizofrenię *allel s* w sposób recesywny, ujawniany jedynie u homozygot *s/s* wydaje się kojarzyć z mniejszym nasileniem objawów psychopatologicznych. Jest to szczególnie widoczne w grupie chorych kobiet, w której homozygoty *s/s* charakteryzuje zmniejszone niedostosowanie emocjonalne, zachowania i kontaktu, a także mniejszy brak krytycyzmu i spójności. Chore homozygotyczne względem *allelu s/s* przejawiały również istotnie mniejsze łączne nasilenie objawów psychopatologicznych, wyrażone sumą pozycji skali PANSS. Dotychczas jedynie Serretti i wsp. [31] analizował korelację między symptomatologią psychoz a 5-HTTLPR. Negatywne wyniki jego badania mogły być spowodowane zastosowaniem zbyt prostych kryteriów operacyjnych, bez punktowanej skali nasilenia objawów.

Silny związek między 5-HTTLPR a fenotypem u kobiet zostały odnotowane w piśmiennictwie [32]. Polimorfizm ten jest uważany za czynnik ryzyka psychozy poporodowej [33], a w badaniu Baca-Garcia i wsp. [34] kobiety dziedziczące *allel s* częściej podejmowały próby samobójcze. Nie można jednak wykluczyć, że większe nasilenie i zmienność objawów schizofrenii charakteryzująca chorych mężczyzn, jest czynnikiem maskującym fenotypowy efekt 5-HTTLPR w tej chorobie [35].

O ile mniejsza aktywność transportera 5-HT w przypadku *allelu s* powoduje dłuższe pobudzenie w serotoninerгіcznej szczeliny synaptycznej, to warto pamiętać, że obecne są w niej zarówno pobudzające receptory postsynaptyczne, jak i zwrotnie hamujące uwalnianie tego neuroprzekaźnika receptory presynaptyczne. Może być to przyczyną niespójności w poszukiwanych korelacjach między genotypem a fenotypem.

Ocena objawów psychopatologicznych wg skali PANSS obarczona jest korelacją między objawami, stąd trudno wyłonić te wymiary kliniczne, które silniej zależą od polimorfizmu 5-HTTLPR. Wydaje się jednak, że wyraźne różnice w obrazie klinicznym schi-

zofrenii u kobiet, związane z 5-HTTLPR, można wykorzystać w indywidualizacji leczenia tej choroby.

## WNIOSKI

1. Polimorfizm 5-HTTLPR nie jest związany z ryzykiem zachorowania na schizofrenię.
2. U chorych na schizofrenię kobiet homozygotycznych względem *allelu s* spostrzeżono słabsze nasilenie objawów psychopatologicznych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 2542–2546.
2. Lesch KP, Gross J, Franzek E, Wolozin BL, Riederer P, Murphy DL. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. Biol Psychiatry 1995; 37: 215–223.
3. Gelernter J, Pakstis AJ, Kidd KK. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene SLC6A4 on chromosome 17. Hum Genet 1995; 95: 677–680.
4. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, Smith CA. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet 1996; 347: 731–733.
5. 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: 2621–2624.
6. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. Mol Psychiatry 2000; 5: 32–38.
7. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274: 1527–1531.

8. Collier DA, Arranz MJ, Sham P, Battersby S, Vallada H, Gill P, Aitchison KJ, Sodhi M, Li T, Roberts GW, Smith B, Morton J, Murray RM, Smith D, Kirov G. The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. *Neuroreport* 1996; 7: 1675–1679.
9. Bellivier F, Henry C, Szoke A, Schurhoff F, Nosten-Bertrand M, Feingold J, Launay JM, Leboyer M, Laplanche JL. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett* 1998; 255: 143–146.
10. Furlong RA, Ho L, Walsh C, Rubinsztein JS, Jain S, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998; 81: 58–63.
11. Liu W, Gu N, Feng G, Li S, Bai S, Zhang J, Shen T, Xue H, Breen G, St Clair D, He L. Tentative association of the serotonin transporter with schizophrenia and unipolar depression but not with bipolar disorder in Han Chinese. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 491–495.
12. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent inpatient sample. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 636–639.
13. Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger JP, Castelnaud D, Mouthon D, Malafosse A, Buresi C. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 338–341.
14. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G, Altemus M, Heils A, Li Q, Murphy DL. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 463–466.
15. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 270–273.
16. Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, du Toit PL, van Kradenberg J, Weyers JB, Potgieter A, Marais V, Emsley RA, Knowles JA, Corfield VA, Brink PA, Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder and the promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene (SLC6A4): a negative association study in the Afrikaner population. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: 327–331.
17. Rujescu D, Giegling I, Sato T, Moeller HJ. A polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene is not associated with suicidal behavior. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 169–172.
18. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Cusin C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and major psychoses. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 95–99.
19. Prescott CA, Gottesman II. Genetically mediated vulnerability to schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 245–267.
20. Murphy KC, Cardno AG, McGuffin P. The molecular genetics of schizophrenia. *J Mol Neurosci* 1996; 7: 147–157.
21. Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996; 1: 453–460.
22. Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Uebelhack R, Roots I, Brockmoller J. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoid and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 179–185.
23. Rao D, Jonsson EG, Paus S, Ganguli R, Nothen M, Nimgaonkar VL. Schizophrenia and the serotonin transporter gene. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 207–212.
24. Naylor L, Dean B, Pereira A, Mackinnon A, Kouzmenko A, Copolov D. No association between the serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and either schizophrenia or density of the serotonin transporter in human hippocampus. *Mol Med* 1998; 4: 671–674.
25. Steffens DC, Svenson I, Marchuk DA, Levy RM, Hays JC, Flint EP, Krishnan KR, Siegler IC. Allelic differences in the serotonin transporter-linked polymorphic region in geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 185–191.



26. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539–544.
27. Cook EH, Jr., Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, Nix K, Haas R, Leventhal BL, Courchesne E. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 247–250.
28. Lee MS, Lee HY, Lee HJ, Tyu SH. Serotonin promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 111–115.
29. Hranilovic D, Schwab SG, Jernej B, Knapp M, Lerer B, Albus M, Rietschel M, Kanyas K, Borrmann M, Lichtermann D. Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 91–95.
30. Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, Wildenauer D. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1090–1094.
31. Serretti A, Catalano M, Smeraldi E. Serotonin transporter gene is not associated with symptomatology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 33–39.
32. Du L, Bakish D, Hrdina PD. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits. *Psychiatr Genet* 2000; 10: 159–164.
33. Coyle N, Jones I, Robertson E, Lendon C, Craddock N. Variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to bipolar affective puerperal psychosis. *Lancet* 2000; 356: 1490–1491.
34. Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J, de Leon J. A gender-specific association between the serotonin transporter gene and suicide attempts. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 692–695.
35. Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 609–617.

*Adres: Doc. Marek Sanak, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk,  
ul. Smełna 12, 31-343 Kraków; e-mail: nfsanak@cyf-kr.edu.pl*