



## Przegląd badań genów kandydujących w chorobach afektywnych

*An overview of candidate genes in affective disorders*

ANNA LESZCZYŃSKA<sup>1</sup>, PIOTR CZERSKI<sup>2</sup>

- Z: 1. Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu  
2. Pracowni Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu

**STRESZCZENIE.** *Przedstawiono postępy w badaniach genetyki molekularnej nad etiologią chorób afektywnych. W badaniach tych stosowane są dwie metody: metoda genu kandydującego i metoda przeszukiwania całego genomu. W powyższej pracy przedstawiono wyniki badań metody genów kandydujących – polegającej na wybraniu genu, który teoretycznie ma związek z etiologią choroby. Badania odnoszą się głównie do biochemicznych koncepcji etiologii chorób afektywnych. Opisane wyniki tych badań wskazują na znaczącą rolę genów kodujących: hydroksylazę tyrozyny, katecholo-O-metylotransferazę, monoaminooksydazy typu A i B, receptory kwasu gamma-aminomasłowego oraz adenosyno trifosfatazę w chorobie afektywnej dwubiegunowej, natomiast w chorobie afektywnej jednobiegunowej może mieć znaczenie gen kodujący receptor dopaminy D4.*

**SUMMARY.** *Advances in the molecular genetics research into the etiology of affective disorders are outlined. Two approaches are used in the research: the candidate gene method and the whole genome screening. The paper presents findings of studies using the former approach, where the candidate gene (theoretically associated with the etiology of a given disorder) is selected. The studies refer mostly to biochemical concepts of affective disorders etiology. Reported findings of these studies indicate that in bipolar affective disorder a significant role is played by genes coding tyrosine hydroxylase, catechol-O-methyltransferase, monoamine oxidase type A and B, gamma-aminobutyric acid receptors and adenosine triphosphatase, while in unipolar affective disorder the D4 dopamine receptor coding gene may be of importance.*

---

**Słowa kluczowe:** choroby afektywne / geny kandydujące / koncepcje biochemiczne  
**Key words:** affective disorders / candidate genes / biochemical concepts

---

Badania rodzinne, badania bliźniąt, a także badania nad dziećmi adoptowanymi potwierdzają rolę dziedziczenia w etiologii chorób afektywnych. W badaniach bliźniąt jednojajowych stwierdza się, że zgodność zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową wynosi od 40% do 70%, natomiast zgodność zachorowania na chorobę afektywną jednobiegunową u bliźniąt jednojajowych wynosi od 43% do 53% [Merikangas i Kupfer 1995]. Wyróżniamy kilka modeli dziedziczenia – jednogenowe (autosomalne recesywne, autosomalne dominujące, sprzę-

żone z płcią), wielogenowe (poligenowe, oligogenowe). Mechanizm dziedziczenia chorób afektywnych nie jest do końca poznany. Postuluje się model dziedziczenia oligogenowego, zakładający interakcje kilkunastu genów działających wspólnie [Gershon i wsp. 1994, Berrettini i wsp. 2000, Merette i wsp. 2000]. W poszukiwaniu genów odpowiedzialnych za wystąpienie choroby stosuje się zarówno metodę genu kandydującego, jak i przeszukiwanie całego genomu przy wykorzystaniu map genetycznych uwzględniających położenie markerów molekularnych.

W niniejszej pracy omówiona zostanie metoda genów kandydujących.

## METODA GENÓW KANDYDUJĄCYCH

Metoda genów kandydujących zakłada istnienie konkretnych genów mających znaczenie w etiologii choroby. Neuroprzekaznikowy mechanizm działania leków psychotropowych stanowi wskazówkę do typowania genów kandydujących [Hauser i Czarny 1999, Merette i wsp. 2000]. W metodzie tej analizuje się częstość występowania polimorficznych wariantów genów i ich związek z chorobą. Wykazanie takiego związku polega na stwierdzeniu, że dany allel genu występuje częściej u chorych niż u zdrowych. Zwłaszcza, gdy kodowane przez ten allel genu białko ma zmienioną strukturę lub gdy zaburzona jest ekspresja genu. W efekcie to białko może nie spełniać prawidłowo swej funkcji, co mogłoby wpływać na predyspozycję do wystąpienia choroby [McGuffin 1994]. W etiologii chorób afektywnych istotne znaczenie mają zaburzenia funkcjonowania neuroprzekazników, takich jak: dopamina, noradrenalina, serotonina. Dlatego badaniom podlegają geny kodujące enzymy syntetyzujące, rozkładające neuroprzekazniki i geny kodujące ich transportery oraz receptory.

## KATECHOLAMINOWA KONCEPCJA CHOROÓB AFEKTYWNYCH

Badania biochemiczne i farmakologiczne wskazują na związek pomiędzy zaburzeniami układu noradrenergicznego i serotonergicznego a chorobami afektywnymi [Schildkraut 1965]. Geny kodujące enzymy biorące udział w przemianie katecholamin są więc kandydatami w badaniach dotyczących patogenezy tych chorób.

### Gen hydroksylazy tyrozyny

W syntezie dopaminy bierze udział hydroksylaza tyrozyny – enzym przeprowadzający pierwszy etap syntezy dopaminy. Gen kodujący hydroksylazę tyrozyny znaj-

duje się w krótkim ramieniu chromosomu 11 [Egeland i wsp. 1987]. W intronie 1 tego genu stwierdzono polimorfizm powtórzeń tetranukleotydowych, pozwalający na zidentyfikowanie pięciu alleli: TH1, TH2, TH3, TH4 i TH5 [Polymeropoulos i wsp. 1991]. W badaniach Rietschel i wsp. [1995], jak również w metaanalizie 11 badań dotyczących polimorfizmu genu hydroksylazy tyrozyny, przeprowadzonej przez Tureckiego i wsp. [1997], nie stwierdzono roli tego polimorfizmu w etiologii chorób afektywnych [Rietschel i wsp. 1995, Turecki i wsp. 1997]. W późniejszych latach zależność pomiędzy allelami TH1 i TH2 a chorobą afektywną dwubiegunową i jednobiegunową analizowali Serretti i wsp. [1998]. Stwierdzili częstsze występowanie allelu TH2 u chorych z chorobą afektywną dwubiegunową, natomiast allel TH1 występował rzadziej u chorych na choroby afektywne w porównaniu z grupą kontrolną [Serretti i wsp. 1998]. Wyniki tych badań nie znalazły potwierdzenia w badaniach Ho i wsp. [Ho i wsp. 2000].

### Geny receptorów dopaminy

Antagoniści dopaminy, np. haloperydol, są skuteczni w leczeniu stanów maniakałnych, natomiast agoniści dopaminy znajdują zastosowanie w leczeniu stanów depresyjnych. Postuluje się rolę receptorów dopaminowych w etiologii chorób afektywnych.

Wyróżnia się dwie podrodziny receptorów dopaminowych: podrodzinę D1 – receptory D<sub>1</sub> i D<sub>5</sub>, podrodzinę D2 – receptory D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>. Prawdopodobną rolę w etiologii chorób afektywnych przypisuje się receptorowi D<sub>4</sub> [Wahlström 1998]. W genie kodującym ten receptor stwierdzono występowanie polimorfizmu typu VNTR w egzonie 3, o powtarzalnym motywie długości 48 par zasad (zaobserwowano allele o 2–10 powtórzeniach tego motywu) [VanTol i wsp. 1991]. Manki i wsp. stwierdzili znacząco częstsze występowanie polimorficznego wariantu z pięcioma powtórzeniami u chorych na chorobę afektywną jednobiegunową, natomiast allel o czterech powtórzeniach był u tych chorych znacząco

rzadszy w porównaniu z grupą kontrolną [Manki i wsp. 1996]. Wyników powyższych nie potwierdzono w badaniach na pacjentach pochodzenia chorwackiego, przeprowadzonych przez Oruča [Oruč i wsp. 1997].

### Gen katecholo-O-metylotransferazy

Rozkład amin katecholowych następuje pod wpływem katecholo-O-metylotransferazy (COMT) [Axelrod i Tomchick 1958]. Enzym ten występuje w dwóch formach różniących się wielkością. Forma związana z błoną ma dodatkowy fragment składający się z 50 aminokwasów. Gen kodujący ten enzym znajduje się w chromosomie 22 (22q11) [Grossman i wsp. 1992]. Stwierdzono występowanie polimorfizmu objawiającego się substytucją waliny w metioninę w pozycji 108/158 białka, co decyduje o zmianie aktywności enzymu [Gutierrez i wsp. 1997]. Allel COMT Val związany jest z wysoką aktywnością enzymu, a allel COMT Met z obniżoną aktywnością katecholo-O-metylotransferazy [Kirov i wsp. 1998, Papolos i wsp. 1998]. Homozygoty Val/Val mają 3-4-krotnie wyższą aktywność enzymu w porównaniu z homozygotami Met/Met, natomiast heterozygoty Val/Met charakteryzują się pośrednim poziomem aktywności COMT.

Kirov i wsp. stwierdzili, że w populacji brytyjskiej, u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z tzw. szybką zmianą faz, częściej niż w grupie kontrolnej występuje allel odpowiedzialny za obniżoną aktywność enzymu (COMT Met) [Kirov i wsp. 1998]. Podobne wyniki opisał Papolos w badaniach prowadzonych na grupie 25 pacjentów chorujących na chorobę afektywną dwubiegunową [Papolos i wsp. 1998]. W badaniach na populacji hiszpańskiej nie stwierdzono natomiast związku pomiędzy występowaniem alleli genu COMT a chorobą afektywną dwubiegunową [Gutierrez i wsp. 1997].

### Geny monoaminooksydaz A i B

W procesie rozkładu amin katecholowych bierze także udział enzym monoaminooksydaza (MAO). Wyróżnia się dwa typy tego enzy-

mu: MAO-A i MAO-B, oba katalizują deaminację dopaminy, noradrenaliny i serotoniny [Gaal i Hermecz 1993]. Geny kodujące MAO znajdują się w krótkim ramieniu chromosomu X (Xp11), gen MAO-A jest sprzężony z genem kodującym MAO-B [Bach i wsp. 1988].

*Gen monoaminooksydazy A.* W genie kodującym MAO-A stwierdzono cztery polimorfizmy:

- polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń w intronie 2 (MAO-A-(CA)<sub>n</sub>) [Black i wsp. 1991],
- polimorfizm zmiennej liczby tandemowych powtórzeń w intronie 1 (MAO-A-VNTR) [Hinds i wsp. 1992],
- polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP) w egzonie 8 [Lim i wsp. 1995],
- polimorfizm zmiennej liczby tandemowych powtórzeń o motywie 30 pz w rejonie promotora genu (MAO-A u VNTR) [Sabol i wsp. 1998].

Nie stwierdzono znaczącej statystycznie różnicy w występowaniu wariantów polimorfizmu MAO-A-(CA)<sub>n</sub> u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową lub jednobiegunową.

W grupie pacjentów pochodzenia japońskiego [Muramatsu i wsp. 1997] i osób rasy kaukaskiej [Craddock i wsp. 1995]. Także badania Tureckiego nie potwierdziły hipotezy o znaczeniu polimorfizmu MAO-A-(CA)<sub>n</sub> w etiologii chorób afektywnych, nie stwierdzono również związku pomiędzy tym polimorfizmem a odpowiedzią na kurację litem [Turecki i wsp. 1999]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Furlonga stwierdzono związek pomiędzy występowaniem tego polimorfizmu a zachorowaniami na chorobę afektywną dwubiegunową w grupach mężczyzn i kobiet zarówno rasy kaukaskiej jak i japońskiej [Furlong i wsp. 1999]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Preisiga stwierdzono znaczącą statystycznie różnicę w rozmieszczeniu alleli MAO-A-(CA)<sub>n</sub> u kobiet rasy kaukaskiej chorych na chorobę afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kontrolną [Preisig i wsp. 2000].

Także w badaniach populacji chińskiej Lin i wsp., oceniając polimorfizm MAO-A-(CA)<sub>n</sub> stwierdzili częstsze występowanie allelu, liczącego 116 par zasad, u kobiet chorych na chorobę afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kobiet chorych na chorobę afektywną jednobiegunową [Lin i wsp. 2000].

W przypadku polimorfizmu VNTR-MAO-A w intronie 1 nie stwierdzono znaczenia tego polimorfizmu w etiologii chorób afektywnych [Craddock i wsp. 1995].

W przypadku polimorfizmu MAO-A u VNTR stwierdzono częstszą obecność tego polimorfizmu u kobiet chorych na chorobę afektywną dwubiegunową z tendencjami samobójczymi [Ho i wsp. 2000]. Badania Furlonga nie potwierdziły związku tego polimorfizmu z chorobą afektywną dwubiegunową [Furlong i wsp. 1999].

Rubinsztein i wsp. [1996] wykazał związek pomiędzy częstością występowania polimorfizmu RFLP a zachorowaniem na chorobę afektywną dwubiegunową. W swych badaniach Ho i wsp. [2000] wykazał związek pomiędzy homozygotycznością obydwu alleli wyróżnionych na podstawie polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych w egzonie 8 a stwierdzanymi w wywiadzie próbami samobójczymi, związek ten był wyraźniejszy u kobiet. Craddock nie wykazał związku tego polimorfizmu z zachorowaniem na chorobę afektywną dwubiegunową [Craddock i wsp. 1995].

*Gen enzymu monoaminoooksydazy B.* W intronie 2 genu kodującego MAO-B stwierdzono polimorfizmy dwunukleotydowych powtórzeń: MAO-B-(GT)<sub>n</sub> [Konardi i wsp. 1992] i MAO-B-(TG)<sub>n</sub> [Grimbsy i wsp. 1992]. Opisano 14 alleli genu MAO-B-(GT)<sub>n</sub> długości od 193–219 par zasad [Konardi i wsp. 1992] i 9 alleli genu MAO-B-(TG)<sub>n</sub> długości od 195–213 par zasad [Grimbsy i wsp. 1992]. Lin, badając powyższe polimorfizmy u chorych na choroby afektywne jednobiegunową i dwubiegunową w populacji chińskiej, stwierdził częstsze występowanie allelu 180 pz MAO-B-(GT)<sub>n</sub> u osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Allel ten wy-

stępował z większą częstością u kobiet chorych w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. Allel MAO-B-(TG)<sub>n</sub> 205 pz częściej występował u kobiet z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą kontrolną [Lin i wsp. 2000].

## SEROTONINOWA KONCEPCJA CHORÓB AFEKTYWNYCH

Kolejnym neuroprzekaźnikiem, którego znaczenie postuluje się w etiologii chorób afektywnych, jest serotonina [Coppen 1967], syntetyzowana z tryptofanu przez hydroksylazę tryptofanu. Stwierdzono obniżony poziom metabolitów serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową, którzy mieli w wywiadzie próby samobójcze [Mann i wsp. 1997]. Stwierdzono także, że wychwyty serotoniny przez receptory płytkowe jest znacząco niższy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [Serretti i wsp. 1998]. Powyższe wyniki badań predestynują gen hydroksylazy tryptofanu (TPH) do roli genu kandydującego w badaniach genetycznych nad etiologią chorób afektywnych.

### Gen hydroksylazy tryptofanu

Gen kodujący hydroksylazę tryptofanu znajduje się w krótkim ramieniu chromosomu 11 (11p14-p15.3) [Craig i wsp. 1991]. Wykryto dwa polimorfizmy fragmentów restrykcyjnych w intronie 7 tego genu – A218C (allel A, allel C) i A799C (allel U, allel L) [Bellivier i wsp. 1998, Mann i wsp. 1997]. Bellivier stwierdził częstsze występowanie allelu A u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową niż u osób zdrowych. Wg autorów, ryzyko zachorowania na choroby afektywne wzrasta przy obecności co najmniej jednego allelu A i jest jeszcze wyższe dla homozygot pod względem allelu A [Bellivier i wsp. 1998]. Powyższych rezultatów nie potwierdzono w badaniach rodzinnych na populacji brytyjskiej rasy kaukaskiej, prowadzonych przez Kirova i wsp. [1999]. Także Ho badając grupę 131 Brytyjczyków chorych na chorobę afektywną dwu-

biegunową i 139 chorych na chorobę afektywną jednobiegunową nie potwierdził wyników Belliviera [Ho i wsp. 2000].

Bellivier i wsp. nie stwierdzili różnicy w częstości występowania allelu A pomiędzy chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową typu pierwszego a chorymi na chorobę afektywną dwubiegunową typu drugiego. Autorzy nie stwierdzili także związku pomiędzy allelami genu hydroksylazy tryptofanu a zachowaniami samobójczymi u badanych z chorobą afektywną dwubiegunową [Bellivier i wsp. 1998]. Z kolei Mann i wsp. donoszą o związku pomiędzy allelem U genu hydroksylazy tryptofanu a obecnością prób samobójczych w wywiadzie. Autorzy stwierdzili także większe nasilenie objawów depresji u pacjentów z układem homozygotycznym LL w porównaniu do homozygot UU [Mann i wsp. 1997].

### Gen transportera serotoniny (5HTT)

Gen kodujący transporter serotoniny zlokalizowano w chromosomie 17 (17q11.1-17q12) [Ramamoorthy i wsp. 1993]. Opisano kilka typów polimorfizmu tego genu. Jednym z nich jest polimorfizm VNTR (zmiennej liczby tandemowych powtórzeń) w intronie 2. Allele zawierają 9, 10, 11, 12 powtórzeń – Stin2.9, Stin2.10, Stin2.11, Stin2.12 [Kunugi i wsp. 1996]. Ogilvie i wsp. stwierdzili częstsze występowanie allelu Stin2.9 u chorych na chorobę afektywną jednobiegunową niż u chorych z chorobą afektywną dwubiegunową [Ogilvie i wsp. 1996]. Nie potwierdzono tych wyników w badaniach prowadzonych na populacji japońskiej, w której najczęściej występującym allelem był allel Stin2.11 [Kunugi i wsp. 1997]. Wzrost częstości homozygot allelu Stin2.12 u chorych z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzili w swoich badaniach Vincent i wsp. [1999]. Natomiast w badaniach prowadzonych na populacji hinduskiej stwierdzono występowanie tylko dwóch alleli – Stin2.10 i Stin2.12, jednakże nie wykazano związku pomiędzy występowaniem tych alleli a chorobą afektywną dwubiegunową [Saleem i wsp. 2000].

Kolejnym opisanym polimorfizmem w genie transportera serotoniny jest polimorfizm insercyjno-delecyjny promotora 5HTT. Polimorfizm ten polega na występowaniu dwóch alleli – krótkiego i długiego. Allel o sekwencji nukleotydów krótszej o 44 pz (S) charakteryzuje się trzy razy mniejszą aktywnością transkrypcyjną od allelu o dłuższej sekwencji nukleotydów (L) [Kunugi i wsp. 1997]. Wyniki badań wskazują na związek pomiędzy tym polimorfizmem a chorobą afektywną dwubiegunową, jak i jednobiegunową [Kunugi i wsp. 1997]. Stwierdzono, że u osób z zaburzeniami afektywnymi częściej występował allel S. Wykazano ponadto, że u chorych na depresję sezonową częściej występował układ homozygotyczny S/S w porównaniu z osobami zdrowymi [Rosenthal i wsp. 1998].

### Geny receptorów serotoniny

*Gen receptora 5HT1A.* Postuluje się rolę tego receptora w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych i litu [Serretti i wsp. 2000]. Gen kodujący receptor 5HT1A znajduje się w chromosomie 5 (5q11.2-13) [Fargin i wsp. 1988, Kobilka i wsp. 1987]. Stwierdzono występowanie w nim polimorfizmu przejawiającego się substytucją glicyny w serynę w pozycji 22 białka oraz izoleucyny w walinę w pozycji 28 białka. Polimorfizmy te występują w rejonie genu kodującym zewnątrzkomórkową część receptora [Nakhai i wsp. 1995]. Nie wykazano jednak związku pomiędzy występowaniem tego polimorfizmu a chorobami afektywnymi [Serretti i wsp. 2000, Vincent i wsp. 1999].

*Gen receptora 5HT2A.* Wyniki badań farmakologicznych wskazują na zmniejszoną gęstość receptorów 5HT2A zarówno w mózgu, jak i w płytkach krwi osób, które popełniły samobójstwo [Du i wsp. 2000]. Gen kodujący receptor 5HT2A znajduje się w chromosomie 13 (13q14-21) – zawiera 3 egzony i 2 introny [Chen i wsp. 1992]. W egzonie 1 tego genu stwierdzono polimorfizm polegający na substytucji cytozyny w tymine w 102 pozycji (allele 102C/102T).

Du i wsp. [2000] stwierdzili częstsze występowanie allelu 102C u pacjentów z tendencjami samobójczymi. Vincent wykazał znacząco częstsze występowanie allelu 102C u osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową typu pierwszego [Vincent i wsp. 1999]. Natomiast Massat, badając grupę 618 osób (319 chorych na chorobę afektywną dwubiegunową i 319 zdrowych), nie potwierdziła powyższych wyników [Massat i wsp. 2000].

**Gen receptora 5HT2C.** Gen kodujący receptor 5HT2C znajduje się w chromosomie X (Xq24), zawiera 6 egzonów i 5 intronów [Xie i wsp. 1996]. W genie kodującym ten receptor wykryto polimorfizm identyfikowany przy pomocy techniki (RFLP) – zmiana w sekwencji spowodowała substytucję Cys/Ser w pozycji 23 białka [Lappalainen i wsp. 1995]. Oruč i wsp., badając polimorfizm genu receptora 5HT2C, nie stwierdzili związku pomiędzy polimorfizmem tego genu a występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej w jednorodnej etnicznie grupie 42 chorych Chorwatów [Oruč i wsp. 1997]. Także w badaniach Serrettiego oraz Vincenta nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmem Cys23Ser a chorobą afektywną dwubiegunową [Serretti i wsp. 2000, Vincent i wsp. 1999].

**Gen receptora 5HT6.** Gen kodujący receptor 5HT6 znajduje się w chromosomie 1 (1p35-36), składa się z 3 egzonów i 2 intronów [Kohen i wsp. 1996, Vogt i wsp. 2000]. Opisano polimorfizm przejawiający się substytucją cytozyny w tyminę w pozycji 267. Dotychczasowe badania na niewielkiej grupie wykazały, że u osób chorych na chorobę afektywną dwubiegunową znacząco częściej występował allel 267C w porównaniu z grupą kontrolną [Vincent i wsp. 1999].

## KWAS GAMMA-AMINOMASŁOWY

Kolejnym neuroprzekaznikiem, którego zaburzenia stwierdzono w chorobach afektywnych, jest kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA). Stwierdzono, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową poziom GABA jest

obniżony w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy, zarówno w fazie maniakalnej, jak i w fazie depresyjnej. Leki będące agonistami receptora GABA mają zastosowanie w leczeniu choroby afektywnej [Kostowski 1996]. Wskazuje to na rolę kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego w etiologii chorób afektywnych. W genie GABR $\beta$ -1 (kodującym podjednostkę  $\beta$ -1 receptora GABA-A) stwierdzono polimorfizm powtórzeń tetranukleotydowych (GATA) $n$ . Gen ten jest zlokalizowany w chromosomie 4 (4p12-13) [Schofield i wsp. 1989]. W badaniach na populacji hiszpańskiej stwierdzono znacząco częstsze występowanie allelu liczącego 154 pz u kobiet chorych na chorobę afektywną dwubiegunową niż w grupie kontrolnej [Puertolano i wsp. 1997]. Gen kodujący podjednostkę A1 receptora GABA-A (GABRA1) znajduje się w chromosomie 5 (5q34-35). W genie tym stwierdzono polimorfizm STR – krótkich powtórzeń tandemowych – (CA) $n$ . Różne warianty powtórzeń pozwalają wyróżnić 13 alleli. W wielośrodkowym badaniu europejskim stwierdzono znacząco częstsze występowanie allelu 12 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową [Lipp]. Sugeruje to prawdopodobne znaczenie genu GABRA1 w etiologii chorób afektywnych.

## INNE ENZYMY

### Fosfolipaza C

Rozkłada fosfatydyloinozytol do trifosforanu inozytolu w cyklu inozytolowym [Berridge i Irvine 1984]. Turecki i wsp. [1998] przeprowadzili badanie grupy pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy mają lepsze wyniki profilaktycznego leczenia litem. Stwierdzili, że polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń (CA) $n$  w genie kodującym  $\gamma$ -1-izofর্মę fosfolipazy C (znajdującym się w chromosomie 20) jest związany z podatnością na wystąpienie choroby afektywnej dwubiegunowej. W grupie pacjentów częściej niż w grupie kontrolnej występowały allele z większą ilością powtórzeń (CA) $n$ .

### Fosfolipaza A2A

Rozkłada diacyloglicerol w cyklu inozytolo-  
wym [Berridge 1984]. Gen kodujący trzust-  
kową fosfolipazę A2A znajduje się w chro-  
mosomie 12, składa się z 4 eksonów i 3 in-  
tronów [Seilhamer i wsp. 1986]. Stwierdzo-  
no związek pomiędzy polimorfizmem pow-  
tórzeń trinukleotydu AAT w intronie 1  
genu a chorobą afektywną dwubiegunową  
[Dawson i wsp. 1995]. Wyników tych nie po-  
twierdzili w swoich badaniach Jacobsen  
i wsp. [1996]. Natomiast w trzecim eksonie  
genu wykazano trzy polimorfizmy: transwer-  
sję cytozyny w adeninę w pozycji 486, tran-  
zycję tyminy w cytozynę w pozycji 2714 oraz  
tranzycję guaniny w adeninę w pozycji 2786  
[Jacobsen i wsp. 1999]. Nie stwierdzono jed-  
nakże związku pomiędzy tymi trzema poli-  
morfizmami a podatnością na chorobę afek-  
tywną dwubiegunową w grupie pacjentów  
populacji kaukaskiej narodowości brytyjskiej  
[Jacobsen i wsp. 1999].

### Monofosfataza inozytolu

Enzym rozkładający fosforan inozytolu  
w cyklu inozytolo-  
wym [Berridge 1984]. Lit  
stosowany w profilaktyce i leczeniu choroby  
afektywnej dwubiegunowej działa poprzez  
blokowanie monofosfatazy. U ludzi istnieją  
dwa geny kodujące monofosfatazę inozytolu  
(IMPA)-IMPA1 w chromosomie 8 (8q21.13-  
21.3) [Sjoholt i wsp. 1997] i IMPA2 w chro-  
mosomie 18 (18p11.2) [Yoshikawa i wsp.  
2000]. Obecnie badane są polimorfizmy tych  
genów, natomiast nie przeprowadzono do-  
tychczas badań asocjacyjnych w chorobach  
afektywnych.

### Adenozyno-tri-fosfataza

Enzymem odpowiedzialnym za utrzyma-  
nie potencjału błonowego jest Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>  
adenozyno-tri-fosfataza. Zaburzenia aktyw-  
ności enzymu mogą mieć znaczący wpływ na  
funkcjonowanie neuronów. Enzym ten jest  
zbudowany z dwóch podjednostek –  $\alpha$  i  $\beta$ .  
Różne izoformy podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$  wpływają  
na różną aktywność tego enzymu. Izofor-  
mą najczęściej występującą w mózgu jest izofor-

ma alfa 3 [Pederson i Carafoli 1987]. Gen  
kodujący tę podjednostkę został zlokalizowa-  
ny w chromosomie 19 (19q12-q13.2), wystę-  
puje w nim polimorfizm dwunukleotydo-  
wych powtórzeń (CA)<sub>n</sub> [Mynett-Johnson  
i wsp. 1998]. Autorzy wyodrębnili do analizy  
7 alleli tego genu o zakresie wielkości od  
162–178 par zasad. U pacjentów z chorobą  
afektywną dwubiegunową stwierdzono zna-  
cząco częstsze występowanie allelu 3 i 6, co  
więcej, znacząco częstsze statystycznie wy-  
stępowanie tego polimorfizmu stwierdzano  
u pacjentów, u których pierwszym epizodem  
choroby był epizod depresyjny [Mynett-  
Johnson i wsp. 1998].

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Poszukiwania nowych genów opierają się  
także na doniesieniach o częstszym występo-  
waniu zaburzeń afektywnych w niektórych  
schorzeniach metabolicznych, np. w hiper-  
homocysteinemii. Stwierdzono związek po-  
między obecnością allelu T677 genu MTHFR  
(kodującego enzym biorący udział w prze-  
mianach homocysteiny w metioninę) a depres-  
ją [Arimami i wsp. 1997]. Homozygoty pod  
względem tego allelu były znacząco czę-  
stsze wśród chorych na depresję w popu-  
lacji japońskiej. Postulowane są nowe kon-  
cepcje etiologii chorób afektywnych doty-  
czące również składników budujących struk-  
tury ośrodkowego układu nerwowego – lipi-  
dów. Pacjenci z rozpoznaną chorobą afek-  
tywną jednobiegunową wykazują niedobór  
n<sub>3</sub> wysoko nienasyconych kwasów tłuszczo-  
wych przy równoczesnym nadmiarze n<sub>6</sub> wy-  
soko nienasyconych kwasów tłuszczowych.  
Dlatego też Horrobin i wsp. postulują geny  
kodujące enzymy biorące udział w przemia-  
nach tych kwasów, jako kolejne geny kandy-  
dujące w chorobach afektywnych [Horrobin  
i wsp. 1999].

Na podstawie badań sprzężeń stwierdzo-  
no występowanie wspólnych *loci* genów po-  
dejrzanym o predysponowanie do cho-  
rób afektywnych, jak i schizofrenii na chro-  
mosomie 13 (13q32), chromosomie 1 (1q32)

oraz chromosomie 18 (18p11.2). Byłoby to dowodem świadczącym o trafności postulowanego przez Crowa modelu kontinuum psychozy [Gershon i wsp. 2000, Detera-Wadleigh i wsp. 1999, Berrettini i wsp. 2000].

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że w chorobie afektywnej jednobiegunowej może mieć znaczenie polimorfizm genu receptora dopaminy D4, w chorobie afektywnej dwubiegunowej natomiast polimorfizmy genów kodujących: hydroksylazę tyrozyny, katecholo-O-metylotransferazę, monoaminooksydazy typu A i B, receptory kwasu gamma-aminomasłowego oraz adenozyno trifosfatazę. Wyniki badań wskazują na związek pomiędzy polimorfizmem rejonu promotorowego genu transportera serotoniny a chorobą afektywną dwubiegunową, jak i jednobiegunową. Wyniki badań są nadal niejednoznaczne, niektóre badania są pojedynczymi doniesieniami wymagającymi potwierdzenia na większych grupach pacjentów. Dodatkowo przy oligogenowym modelu dziedziczenia należy wziąć pod uwagę interakcje pomiędzy genami, co dodatkowo utrudnia uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, które warianty polimorficzne i jakich genów są odpowiedzialne za predyspozycję do wystąpienia chorób afektywnych. Ponieważ na powyższe badania ma wpływ dobór pacjentów i grupy kontrolnej są one uzależnione od uwarunkowań etnicznych i czynników populacyjnych, dodatkowo może pojawić się efekt stratyfikacyjny, dlatego wymagają one dalszej weryfikacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Toru M: Metylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. *Am. J. Med. Genet.* 1997, 74, 526–528.
2. Axelrod J, Tomchick R: Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J. Biol. Chem.* 1958, 233, 702–705.
3. Bach AWJ, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembek ME, Kwan S-W, Seeburg PH, Shih JC: cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 4934–4938.
4. Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, Allilaire J-F, Feingold J, Mallet J, Malafosse A: Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998, 55, 33–37.
5. Berrettini WH: Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2000, 47, 245–251.
6. Berridge MJ: Inositol trisphosphatase and diacylglycerol as second messengers. *Biochem.* 1984, 220, 2, 345–360.
7. Berridge MJ, Irvine RF: Inositol trisphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1984, 312 (5992), 315–321.
8. Black GCM, Chen ZY, Craig IW, Powell JF: Dinucleotide repeat polymorphism at the MAOA locus. *Nucleic Acids Res.* 1991, 91, 689.
9. Chen K, Tang W, Grimsby J, Shih JC: The human 4HT2A receptor is encoded by multiple intron – exon gene. *Mol. Brain Res.* 1992, 14, 20–26.
10. Collier DA, Sham PC: The usual suspects: tyrosine hydroxylase and the serotonin transporter in affective disorders. *Mol. Psych.* 1998, 3, 103–105.
11. Coppen A: The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1967, 113, 1237.
12. Craddock N, Daniels J, Roberts E, Rees M, McGuffin P, Owen MJ: No evidence for allelic association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms. *Am. J. Med. Gen.* 1995, 60, 4, 322–324.
13. Craig SP, Boularan S, Darman M, Mallet J, Craig IW: Localization of human tryptophan hydroxylase (TPH) to chromosome 11p15.3-p14 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell. Genet.* 1991, 56, 157–159.
14. Dawson E, Gill M, Curtis D, Castle D, Hunt N, Murray R, Powell J: Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder. *Psych. Gen.* 1995, 5(4), 177–180.
15. Detera-Wadleigh SD, Badner AJ, Berrettini HW, Yoshikawa T, Goldin RL, Turner G, Rollins YD, Moses T, Sanders RA, Karkera DJ, Esterling EL, Zeng J, Ferraro NT, Guroff JL, Kazuba D, Maxwell EM, Nurnberger II, Gershon SE: A high-density genome scan detects evidence for a bipolar disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32



- and 18p11.2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 10, 5604–5609.
16. Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hardina PD: Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. Am. J. Med. Genet. 2000, 96, 56–60.
  17. Fargin A, Raymond JR, Lohse MJ, Kobilka BK, Caron MG, Lefkowitz RJ: The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5HT1A receptor. Nature 1988, 335, 358–360.
  18. Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC: Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. Am. J. Med. Gen. 1999, 88, 4, 398–406.
  19. Gaal J, Hermezc I: Medicinal chemistry of present and future MAO-B inhibitors. W: Szelenyi I (red.): Inhibitors of Monoamine Oxidase B. 1993, 76–84.
  20. Gershon ES: Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: implications for the future. Biol. Psychiatry 2000, 47, 240–244.
  21. Gershon ES, Cloninger CR: Genetic Approaches to Mental Disorders. Am. Psych. Press 1994, rozd. III/12.
  22. Green AJ, Mooney JJ, Posener JA, Schildkraut JJ: Rozdz. 16.3. W: Kaplan, Sadock: Comprehensive Textbook of Psychiatry. T. 1. 1995.
  23. Grimsby J, Chen K, Devor EJ, Cloninger CR, Shih JC: Dinucleotide repeat (TG)<sub>23</sub> polymorphism in the MAOB gene. Nucleic Acids Res. 1992, 20, 924.
  24. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML: Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. Genomics 1992, 12, 822–825.
  25. Gutierrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Valles V, Arranz MJ, Kerwin R, Fananas L: Association analysis of the catechol-O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. Am. J. Psychiatry 1997, 154, 113–115.
  26. Hauser J, Czarny M: Badania genów kandydujących w chorobach psychicznych. II. Choroby afektywne. Psychiatr. Pol. 1999, 33, 4, 553–563.
  27. Hinds HL, Hendricks RW, Craig IW, Chen ZY: Characterization of a highly polymorphic region near the first exon of the human MAOA gene containing a GT dinucleotide and a novel VNTR motif. Genomics 1992, 13, 896–897.
  28. Ho DW, Furlong RA, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC: Genetic associations with clinical characteristics in bipolar depressive disorder and recurrent unipolar depressive disorder. Am. J. Med. Genet. 2000, 96, 36–42.
  29. Horrobin DF, Bennett CN: New gene targets related to schizophrenia and other psychiatric disorders: enzymes, binding proteins and transport proteins involved in phospholipid, and fatty acid metabolism. Prostagl. Leukot. and Essen. Fatty Acids 1999, 60, 3, 141–167.
  30. Jacobsen N, Daniels J, Moorhead S, Harrison D, Feldman E, McGuffin P, Owen MJ, Craddock NJ: Association study of bipolar disorder at the phospholipase A2 gene (PLA2A) in the Darier's disease (DAR) region of chromosome 12q23-q24.1. Psych. Gen. 1996, 6, 195–199.
  31. Jacobsen NJO, Franks EKE, Owen MJ, Craddock NJ: Mutational analysis of phospholipase A2A: a positional candidate susceptibility gene for bipolar disorder. Mol. Psych. 1999, 4, 274–279.
  32. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandless F, Kumugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier DA, Owen MJ, Craddock N: Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. Mol. Psych. 1998, 3, 342–345.
  33. Kirov G, Owen MJ, Jones I, McCandless F: Tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. Arch. Gen. Psychiatry 1999, 56, 98–99.
  34. Kobilka BK, Friele T, Collins S, Yang-Feng, Kobilka TS, Francke U, Lefkowitz RJ, Caron MG: An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. Nature 1987, 329, 75–79.
  35. Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T, Nanko S: No evidence for association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. Am. J. Psychiatry 1999, 156, 774–776.
  36. Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T, Nanko S: No evidence for association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. Am. J. Psychiatry 1999, 156, 774–776.
  37. Kunugi M, Hattori M, Kato M, Sakai T, Sasaki T, Hirose T, Nanko S: Serotonin transporter

- gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol. Psych.* 1997, 2, 457–462.
38. Kunugi M, Tatsumi M, Sakai T, Hattori M, Nanko S: Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder. *Lancet* 1996, 347, 1340.
  39. Lesch KP, Mössner R: Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol. Psychiatry* 1998, 44, 179–192.
  40. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P: Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J. Neurochem.* 1993, 60, 2319–2321.
  41. Lin S, Jiang S, Wu X, Qian Y, Wang D, Tang G, Gu N: Association analysis between mood disorder and monoamine oxidase gene. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 12–14.
  42. Lipp O, Mathieu B, Souery D, Serretti A, Cavallini C, Verga M, Van Broeckhoven C, Macciardi F, Mendlewicz J: CONIFER Information System, S. 17.05.
  43. Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J: Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. *Am. J. Psychiatry* 1997, 154, 1451–1453.
  44. Manki H, Kanba S, Muramatsu T, Higuchi S, Suzuki E, Matsushita S, Ono Y, Chiba H, Shintani F, Nakamura M, Yagi G, Asai M: Dopamine D2, D3 and D4 receptor and transporter gene polymorphism and mood disorder. *J. Affect. Disord.* 1996, 40, 7–13.
  45. Massat I, Souery D, Lipp O, Blairy S, Papadimitriou G, Dikeos D, Ackenheil M, Fuchshuber S, Hilger C, Kaneva R, Milanova V, Verheyen G, Raeymaekers P, Staner L, Oruč L, Jakovljević M, Serretti A, Macciardi F, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J: A European multicenter association study of HTR2A receptor polymorphism in bipolar affective disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 136–140.
  46. McGuffin P, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Gottesman II: Seminars in Psychiatric Genetics. The Royal College of Psychiatrists 1994.
  47. Mérette Ch, Roy-Gagnon MH, Ghazzali N, Savard F, Boutin P, Roy MA, Maziade M: Anticipation in schizophrenia and bipolar disorder controlling for an information bias. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 61–68.
  48. Muramatsu T, Matsushita S, Kanba S, Higuchi S, Manki H, Suzuki E, Asai M: Monoamine oxidase genes polymorphisms and mood disorder. *Am. J. Med. Genet.* 1997, 74, 494–496.
  49. Mynett-Johnson L, Murphy V, McCormack J, Shields CD, Claffey E, Manlej P, McKeon P: Evidence for an allelic association between Bipolar Disorder and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> adenosine triphosphatase alpha subunit gene (ATPA1A3). *Biol. Psychiatry* 1998, 44, 47–51.
  50. Nakhai B, Nielsen DA, Linnoila M, Goldman D: Two naturally occurring amino acid substitutions in the human 5HT1A receptor: glycine 22 to serine 22 and isoleucine 28 to valine 28. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1995, 210, 530–536.
  51. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin MG, Smith Dale CA: Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996, 347, 731–733.
  52. Oruč L, Verheyen GR, Furać I, Jakovljević M, Ivezić S, Raeymaekers P, Van Broeckhoven C: Association analysis of the 5HT2C receptor and 5HT transporter genes in bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.* 1997, 74, 504–506.
  53. Oruč L, Verheyen GR, Furać I, Jakovljević M, Ivezić S, Raeymaekers P, Van Broeckhoven C: Analysis of the Tyrosine Hydroxylase and Dopamine D4 Receptor Genes in a croatian Sample of Bipolar I and Unipolar Patients. *Am. J. Med. Genet.* 1997, 74, 176–178.
  54. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito L, Lachman HM: Ultra – ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol. Psych.* 1998, 3, 346–349.
  55. Pederson PL, Carafoli E: Ion motive ATPases. I. Ubiquity, properties and significance to cell function. *Trends Biochem. Sci.* 1987, 12, 146.
  56. Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A, Courtet P, Hardy P, Golaz J, Leboyer M, Mallet J, Matthey ML, Mouthon D, Neidhart E, Nosten-Bertrand M, Stadelmann-Dubuis E, Guimon J, Ferrero F, Buresi C, Malafosse A: Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphism: results of a multicenter study. *Am. J. Psychiatry* 2000, 157, 948–955.
  57. Puertollano R, Gillerimo V, Zapata C, Piguera Jose-Fernandez: A study of genetic association between manic-depressive illness and a highly

- polymorphic marker from the GABRB-1 gene. *Am. J. Med. Genet.* 1997, 74, 342–344.
58. 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.
59. Rietschel M, Nöthen MM, Maier W, Albus M, Franzek E, Propping P: Tyrosine hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Lancet* 1995, 345, 1368.
60. Rosenthal N, Mazzanti C, Barnett R, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, Ozaki N, Goldman D: Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol. Psych.* 1998, 3, 175–177.
61. Rubinsztein DC, Leggo J, Goodburn S, Walsh C, Jain S, Paykel ES: Genetic association between monoamine oxidase A microsatellite and RFLP alleles and bipolar affective disorder: analysis and meta-analysis. *Hum. Mol. Genet.* 1996, 5, 6, 779–782.
62. Sabol SZ, Hu S, Hamer D: A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum. Genet.* 1998, 103, 273–279.
63. Saleem Q, Ganesh S, Vijaykumar M, Reddy YCJ, Brachmachari SK, Jain S: Association analysis of 5HT transporter gene in bipolar disorder in the Indian population. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 170–172.
64. Schildkraut JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 1965, 122, 509–522.
65. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Lattuada E, Smeraldi E: Serotonin-2C and serotonin-1A receptor genes are not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 161–166.
66. Serretti A, Macciardi F, Cusin C, Verga M, Pedrini S, Smeraldi E: Tyrosine hydroxylase gene in linkage disequilibrium with mood disorder. *Mol. Psych.* 1998, 3, 169–174.
67. Sjöholt G, Lovlie R, Wilcox A, Sikela JM, Steen VM, Molven A: Genomic structure and chromosomal localization of a human myo-inositol monophosphatase gene (IMPA). *Genomics* 1997, 45, 1, 113–122.
68. Souery D, Massat I, Lipp O, Verheyen G, Serretti A, Raeymaekers PP, Macciardi F, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J: GABRA1 receptor polymorphism in Bipolar and Unipolar affective disorders: a European multicenter association study.
69. Turecki G, Rouleau AG, Mari J, Joobler R, Morgan K: Lack of association between Bipolar Disorder and Tyrosine Hydroxylase: a Meta-Analysis. *Am. J. Med. Genet.* 1997, 74, 348–352.
70. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolosky P, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M: Evidence for a role of phospholipase C-gamma 1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol. Psych.* 1998, 3, 534–538.
71. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolosky P, Joobler R, Nilsson A, Prochazka H, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M: MAO A: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psych. Genet.* 1999, 9, 13–16.
72. Vincent JB, Masellis M, Lawrence J, Choi V, Hugh, Gurling, Sagar V, Parikh, Kennedy LJ: Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156, 136–138.
73. Vogt IR, Shimron-Abarbanell D, Neidt H, Erdmann J, Cichon S, Schulze GT, Muller JD, Maier W, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Knapp M, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM: Investigation of the human serotonin 6 (5-HT6) receptor gene in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 217–221.
74. Wahlström J (red.): Genetics and psychiatric disorders. Elsevier Science LTD, Pergamon 1998, 69.
75. Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD, Sharma M, Berrettini WH, Esterling LE, Detera-Wadleigh SD: Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol. Psych.* 2000, 5, 165–171.