Postępy Psychiatrii i Neurologii, 2000, 9, 149–157
Praca oryginalna

Brak asocjacji pomiędzy polimorfizmem genów DRD2 i DRD3 a schizofrenią

Lack of association between polymorphisms of DRD2 and DRD3 genes and schizophrenia

JOANNA HAUSER[1], PIOTR M. CZERSKI[1], MALWINA CZARNY-RATAJCZAK[3], PAWEŁ KAPELSKI[1], SEBASTIAN GODLEWSKI[1], FILIP RYBAKOWSKI[2], MONIKA DMITRZAK[4], ANNA LESZCZYŃSKA[1], ANNA LATOS-BIELEŃSKA[3], JANUSZ K. RYBAKOWSKI[1]

Z: 1. Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu
2. Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Akademii Medycznej w Poznaniu
3. Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu
4. Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu (studentka)

STRESZCZENIE. *Współudział czynników genetycznych w etiopatogenezie schizofrenii jest dobrze udokumentowany. Uważa się, że podatność na zachorowanie jest najprawdopodobniej wynikiem działania wielu genów. Przeprowadzono badania asocjacyjne dotyczące częstości występowania poszczególnych alleli i genotypów tzw. genów kandydujących, w grupie pacjentów chorych na schizofrenię (n=129) i w grupie osób zdrowych (n=111). W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań asocjacyjnych polimorfizmu genów kandydujących DRD2 (substytucja T/G w intronie 6, w pozycji –72 od końca 5' eksonu 7 i substytucja C/T w kodonie 313 w eksonie 7–) i DRD3 (polimorfizm BalI w kodonie 9 eksonu 1) w schizofrenii. Nie potwierdzono związku badanych polimorfizmów ze schizofrenią.*

SUMMARY. *Contribution of genetic factors to etiopathogenesis of schizophrenia is well documented. Susceptibility to the disease is probably due to an epistatic interaction of many genes. This association study was conducted to investigate frequencies of alleles and genotypes of the so-called candidate genes in a group of patients with schizophrenia (n=129), and in healthy controls (n=111). The paper presents results of association studies on polymorphisms of candidate genes: DRD2 (T/G substitution in intron 6, at the position –72 from the 5' end of exon 7, and C/T substitution in codon 313 in exon 7) and DRD3 (BalI polymorphism in codon 9 of the first exon) in schizophrenia. No relationship between the polymorphisms under study and schizophrenia has been confirmed.*

Słowa kluczowe: schizofrenia / genetyka / DRD2 / DRD3
Key words: schizophrenia / genetics / DRD2 / DRD3

Wyniki badań rodzinnych wskazują na istotne znaczenie czynników genetycznych w etiopatogenezie schizofrenii [Asherson i wsp. 1995, McGuffin i wsp. 1995]. Ze względu na skomplikowany, niemendlowski model dziedziczenia schizofrenii wskazuje się, iż podatność na zachorowanie na schizofrenię jest wynikiem łącznego (epistatycznego) działania wielu (kilkunastu lub nawet kilkudziesięciu) genów [McGuffin i wsp. 1995]. Koncepcję tę potwierdza niepowodzenie poszukiwań pojedynczego genu, który mógłby być odpowiedzialny za zwiększone ryzyko zachorowania na schizofrenię [Straub i wsp. 1996, Levinson i wsp. 1998, Blouin i wsp. 1998, Kaufmann i wsp. 1998, Williams i wsp. 1999].

W badaniach genetycznych stosowane są dwie strategie umożliwiające określenie

genów związanych z chorobą: analiza sprzężeń i badanie asocjacji.

Badania asocjacyjne polegają na analizie polimorfizmu genów, które teoretycznie mogą być związane z etiopatogenezą choroby a o których z dużym prawdopodobieństwem można sądzić, np. na podstawie biochemicznych koncepcji choroby, że mogłyby mieć z nią związek. W psychiatrii należą do nich np. geny kodujące receptory neuroprzekaźników, transportery neuroprzekaźników, enzymy uczestniczące w ich metabolizmie. Gdy geny kodujące te białka wykazują polimorfizm (oceniany przy wykorzystaniu np. techniki analizy PCR-RFLP, PCR-VNTR, PCR-STR) można ocenić czy częstość występowania danego allelu różni się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów a osób zdrowych. Jest to przydatne zwłaszcza w przypadku polimorfizmów przekładających się na różnice w ekspresji, strukturze lub funkcji białek kodowanych przez różne allele tego samego genu. Badania asocjacyjne umożliwiają uchwycenie związku z chorobą nawet genów o relatywnie małym wpływie, co jest szczególnie użyteczne w psychiatrii [McGuffin i wsp. 1995].

Jedną z koncepcji biochemicznych schizofrenii jest hipoteza związana ze zwiększonym przekaźnictwem dopaminergicznym [Asherson i wsp. 1995].

W niniejszej pracy podjęto populacyjne badanie asocjacyjne alleli genów kodujących receptory dopaminowe D2 i D3. U ludzi receptor D2 występuje w obszarze całego mózgu, natomiast receptor D3 głównie w układzie limbicznym. Obydwa receptory należą do klasy glikoprotein i są sprzężone funkcjonalnie z systemem białek G [Zawilska 1997].

Gen DRD3 leży w regionie q13.3 chromosomu 3 [Le Conait i wsp. 1991], ma 6 eksonów i 5 intronów. Gen obejmuje około 53 tys. par zasad, cDNA ma 1727 par zasad [Griffon i wsp. 1996]. Receptor D3 zbudowany jest z 400 aminokwasów. Badany polimorfizm genu DRD3 dotyczy kodonu 9 w pierwszym eksonie. W efekcie substytucji AGC w GGC w tym kodonie powstaje miejsce restrykcyjne dla enzymu BalI. Zmiana nukleotydu w kodonie 9 prowadzi do zastąpienia seryny glicyną w N-końcowej, zewnątrzkomórkowej domenie receptora. U osób o genotypie BalI 2/2 (Gly/Gly) – posiadających wariant białka zawierający glicynę w miejsce seryny występuje większe powinowactwo takiego receptora do dopaminy niż u osób o genotypie 1/1 (Ser/Ser) oraz o genotypie 1/2 (Ser/Gly) [Lundstrom i Turpin 1996]. Wiele badań potwierdziło związek pomiędzy homozygotycznością genu DRD3 a schizofrenią. Asocjacja dotyczyła wariantu 1/1 [Kennedy i wsp. 1995], wariantu 2/2 [Croq i wsp. 1992, Ebstein i wsp. 1995], jak też i obu homozygot jednocześnie (metaanaliza Williamsa i wsp. z 1998 r.).

Gen DRD2 jest położony w regionie q22-23 chromosomu 11, jego struktura jest nieciągła, składa się z 8 eksonów i 7 intronów, jego cDNA ma wielkość 2499 par zasad [Grandy i wsp. 1989]. Wskutek alternatywnego składania transkryptów powstają 2 warianty receptora różniące się długością. We wszystkich dotychczas przebadanych tkankach przeważa forma białka składająca się z 443 aminokwasów, rzadziej spotykana jest forma zbudowana z 414 aminokwasów [Zawilska 1997]. Badany polimorfizm genu DRD2 został opisany przez Sarkara i wsp. [1991] i polega na 2 substytucjach:

a) T/G w intronie 6, w pozycji –72 od końca 5' eksonu 7, co powoduje zanik miejsca restrykcyjnego rozpoznawanego przez enzym HphI,
b) C/T w eksonie 7 – zamiana CAC w CAT w kodonie 313 (w pozycji +128 eksonu 7), co nie prowadzi do zmiany aminokwasu (His^{313}), ale powoduje powstanie miejsca restrykcyjnego rozpoznawanego przez enzym NcoI.

Nie jest znany wpływ opisanego polimorfizmu w intronie 6 genu DRD2 na występowanie różniących się długością wariantów receptora powstających poprzez alternatywne składanie transkryptu.

Opisany zestaw haplotypów (typów restrykcyjnych) nie był dotychczas wykorzystywany w badaniach asocjacyjnych w schizofrenii.

CEL

Przeprowadzone badania polimorfizmu genów DRD2 i DRD3 miały na celu analizę związku konkretnego allelu lub genotypu ze schizofrenią.

BADANE OSOBY I METODY

Osoby badane

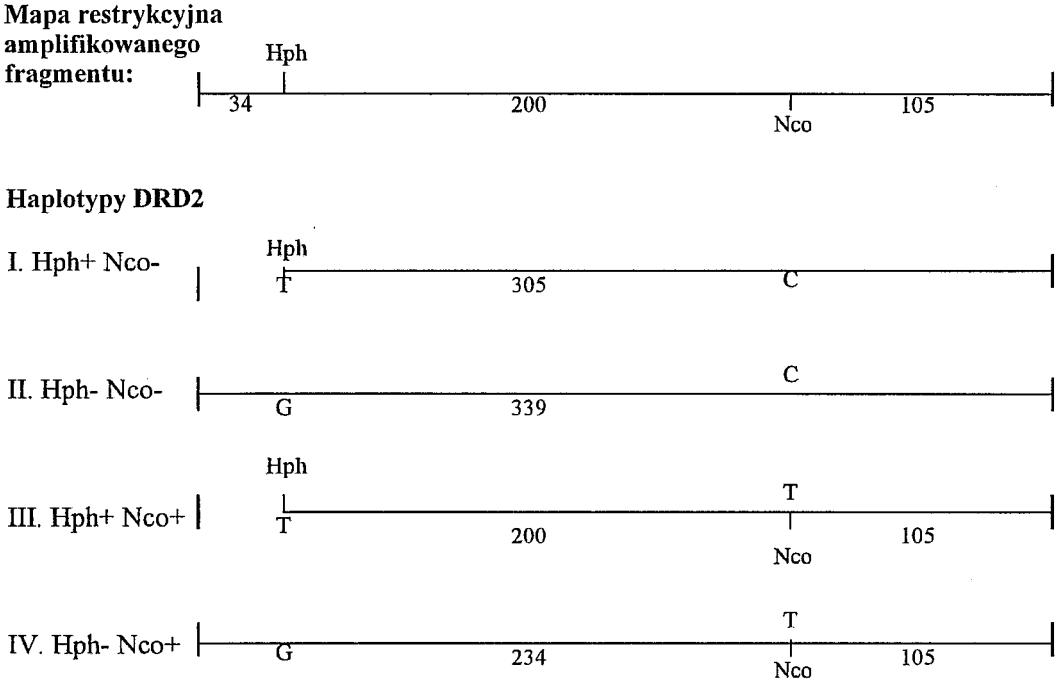
W badaniu wzięło udział 129 nie spokrewnionych pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (77 mężczyzn i 52 kobiety), średnia wieku – 32,97 lat (SD = =9,56), spełniających kryteria diagnostyczne DSM-IV [1]. Pacjenci byli rekrutowani z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu (100 osób) oraz ze Szpitala Psychiatrycznego w Gnieźnie (29 osób). Stan psychiczny chorych oceniany był przez 2 lekarzy psychiatrów z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu na podstawie o ustrukturalizowanego wywiadu [7] dotyczącego zaburzeń I osi DSM-IV. Grupa kontrolna liczyła 113 osób (48 mężczyzn i 74 kobiety) – zdrowych, nigdy nie leczonych psychiatrycznie, średnia wieku – 28,76 lat (SD = 9,50). W jej skład weszli studenci medycyny oraz personel szpitalny. Osoby z grupy kontrolnej nie były spokrewnione z pacjentami. Pacjenci oraz osoby z grupy kontrolnej udzielili pisemnej zgody na pobranie krwi do badań genetycznych. Projekt uzyskał akceptację Terenowej Komisji Etycznej w Poznaniu. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej, w większości z terenu Wielkopolski.

Analiza DNA

Genomowy DNA został wyizolowany z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania [Miller i wsp. 1988].

1. *Polimorfizm Ser9Gly genu DRD3 analizowano* techniką PCR-RFLP. Amplifikacji poddano rejon eksonu 1 genu DRD3 przy użyciu starterów opisanych przez Lannfelt i wsp. [1992]. Uzyskano produkt PCR o długości 462 par zasad. Reakcję PCR przeprowadzono w mieszaninie reakcyjnej o objętości 25 μl, która zawierała: 0,3–0,6 μg genomowego DNA, 0,5 μM startery 0,2 mM dNTP, 1,75 mM $MgCl_2$, 100 mM Tris-HCl, 500 mM KCl, 0,8% NP40, 0,5 U polimerazy Taq (MBI Fermentas). Zastosowano następujący profil termiczny reakcji PCR: wstępna denaturacja przez 2 min. w 95°C; 6 cykli obejmujących: 30 s w 94°C, 30 s w 60°C, 30 s w 72°C; 30 cykli obejmujących: 30 s w 94°C, 30 s w 56°C, 30 s w 72°C; końcowa elongacja – 5 min. w 72°C. Produkt reakcji PCR w ilości 5 μl poddano całonocnej analizie restrykcyjnej w temp. 37°C, w całkowitej objętości mieszaniny 7,5μl, przy użyciu 0,5 U enzymu MlsI (*MBI Fermentas*) – izoschizomeru enzymu BalI. Po analizie restrykcyjnej produkt PCR rozdzielono w 3% żelu agarozowym z bromkiem etydyny. Na podstawie wyników rozdziału określono genotypy. W przypadku braku polimorficznego miejsca restrykcyjnego dla BalI stwierdza się obecność fragmentu o długości 304 par zasad (allel 1), w obecności polimorficznego miejsca restrykcyjnego powstają 2 fragmenty – o długościach 98 par zasad i 206 par zasad (allel 2). Dodatkowo obecne są także dwa stałe odcinki DNA o długościach: 47 par zasad i 111 par zasad – pochodzące z 2 niepolimorficznych miejsc restrykcyjnych dla MlsI, występujących w badanym odcinku DNA.

2. *Polimorfizm genu DRD2* analizowano techniką PCR-RFLP. Amplifikacji poddano rejon złącza intronu 6 z exonem 7, zawierający dwa polimorficzne miejsca restrykcyjne. W reakcji PCR użyto starterów opisanych przez Dietza i Commingsa [1997]. Amplifikację fragmentu o długości 339 par zasad przeprowadzono w mieszaninie reakcyjnej o objętości 25 μl, która zawierała: 0,3–0,6μg genomowego DNA, 0,5 μM startery 0,2 mM dNTP, 1,25 mM $MgCl_2$, 100 mM Tris-HCl, 500 mM KCl, 0,8% NP40, 0,5 U polimerazy Taq (*MBI Fermentas*). Stosowano następujący profil



Rysunek 1. Haplotypy DRD2 powstające wskutek cięcia enzymami restrykcyjnymi polimorficznego fragmentu genu DRD2. Fragment długości 34 par zasad jest najczęściej niewidoczny w żelu ze względu na jego małe rozmiary i szybkość migracji.

termiczny PCR: wstępna denaturacja przez 5 min. w 94°C; 34 cykle obejmujące: 60 s w 57°C, 45 s w 72°C, 30 s w 94°C i końcowa elongacja – 4 min. w 72°C, poprzedzona 60 s w 57°C. Produkt reakcji w ilości 5,5 μl poddano całonocnej analizie restrykcyjnej w temp. 37°C, w całkowitej objętości mieszaniny reakcyjnej 7,5 μl; przy użyciu 0,8 U NcoI i 0,2 U HphI (*MBI Fermentas*). Po analizie restrykcyjnej produkt PCR rozdzielono w 3% żelu agarozowym z bromkiem etydyny. Na podstawie wyników rozdziału określono haplotypy. Rys. 1 przedstawia 4 haplotypy, które mogą zaistnieć w postaci 10 genotypów.

Analiza statystyczna

Do obliczeń statystycznych użyto programu SPSS. Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 Pearsona oraz testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera.

WYNIKI

Analizowano liczebność poszczególnych genotypów DRD3 określonych na podstawie polimorfizmu BalI opartego na występowaniu 2 alleli, w grupie pacjentów oraz w grupie kontrolnej, a także w podgrupach uwzględniających podział badanych na płeć (tabl. 1).

Częstość występowania genotypów 1/1, 1/2 i 2/2 nie różniła się istotnie statystycznie w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($\chi^2=2{,}71$; $p=0{,}258$; $df=2$). Jak wynika z tablicy 1 częstość występowania genotypów 1/1, 1/2 i 2/2 u mężczyzn i u kobiet należących do grupy pacjentów i do grupy kontrolnej nie różniła się istotnie statystycznie (u mężczyzn $\chi^2=3{,}36$; $p=0{,}186$; $df=2$, a u kobiet $\chi^2=3{,}10$; $p=0{,}213$; $df=2$).

Tablica 1. Liczebność występowania w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej genotypów BalI DRD3 (w nawiasie w procentach)

Grupa	N	Genotypy BalI DRD3			Test χ^2 (df=2)	
		1–1	1–2	2–2	χ^2	p
Pacjenci	129	62 (48,1)	58 (45,0)	9 (7,0)	2,71	0,258
Kontrola	111	65 (58,6)	39 (35,1)	7 (6,3)		
Mężczyźni – pacjenci	77	37 (48,1)	36 (46,8)	4 (5,2)	3,36	0,186
Mężczyźni – kontrola	44	25 (56,8)	14 (31,8)	5 (11,4)		
Kobiety – pacjentki	52	25 (48,1)	22 (42,3)	5 (9,6)	3,10	0,213
Kobiety – kontrola	67	40 (59,7)	25 (37,3)	2 (3,0)		

Test χ^2 Pearsona

Tablica 2. Częstość występowania w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej homozygot i heterozygot BalI DRD3 (w nawiasie w procentach)

Grupa	N	Homozygoty (1–1 i 2–2)	Heterozygoty (1–2)	p*
Pacjenci	129	71 (55,0)	58 (45,0)	0,147
Kontrola	111	72 (64,9)	39 (35,1)	
Mężczyźni – pacjenci	77	41 (53,2)	36 (46,8)	0,127
Mężczyźni – kontrola	44	30 (68,2)	14 (31,8)	
Kobiety – pacjentki	52	30 (57,7)	22 (42,3)	0,706
Kobiety – kontrola	67	42 (62,7)	25 (37,3)	

* Test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera

Tablica 2 przedstawia porównanie liczebności homozygot (1/1 i 2/2) i heterozygot (1/2) BalI DRD3 w grupie osób chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej. Częstość występowania homozygot (1/1 i 2/2) i heterozygot (1/2) BalI DRD3 nie różniła się istotnie statystycznie (p=0,147). Analizowano też częstość występowania homozygot (1/1 i 2/2) i heterozygot (1/2) BalI DRD3 w grupie mężczyzn i kobiet należących do grupy pacjentów i do grupy kontrolnej, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie (u mężczyzn p=0,127, u kobiet p=0,706). Nie zaobserwowano również różnic istotnych statystycznie w częstości występowania alleli BalI DRD3 pomiędzy grupą osób ze schizofrenią a osobami zdrowymi (p=0,180) i w grupach wyszczególnionych wcześniej na podstawie płci (u mężczyzn p=0,882; u kobiet p=0,134) – tabl. 3.

Tabl. 4 przedstawia wyniki analizy liczebności genotypów DRD2 (1/1, 1/2, 1/4, 2/2, 2/4, 4/4) opisanych w oparciu o badane haplotypy (1, 2, 4) w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. U badanych osób nie spotkano haplotypu 3. Nie stwierdzono znaczących statystycznie różnic częstości występowania żadnego z 6 genotypów (χ^2=1,897; p=0,863; df=5). Przeprowadzono także analizę liczebności genotypów DRD2 (1/1, 1/2, 1/4, 2/2, 2/4, 4/4) w grupach mężczyzn i kobiet należących do grupy pacjentów i do grupy kontrolnej. Również w tym wypadku

Tablica 3. Częstość występowania alleli BalI DRD3 w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej

Grupa	N	allel 1	allel 2	p*
Pacjenci	129	0,71	0,29	0,180
Kontrola	111	0,76	0.24	
Mężczyźni – pacjenci	77	0,71	0,29	0,882
Mężczyźni – kontrola	44	0,73	0,27	
Kobiety – pacjentki	52	0,69	0,31	0,134
Kobiety – kontrola	67	0,78	0,22	

* Test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera

Tablica 4. Liczebność genotypów DRD2 w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej (w nawiasach procenty)

Grupa	N	Genotypy DRD2						Test χ^2 (df=5)	
		1–1	1–2	1–4	2–2	2–4	4–4	χ^2	p
Pacjenci	127	4 (3,1)	17 (13,4)	11 (8,7)	33 (26,0)	48 (37,8)	14 (11,0)	1,897	0,863
Kontrola	113	4 (3,5)	18 (15,9)	8 (7,1)	36 (31,9)	36 (31,9)	11 (9,7)		
Mężczyźni – pacjenci	76	3 (3,9)	9 (11,8)	7 (9,2)	22 (28,9)	27 (35,5)	8 (10,5)	3,418	0,636
Mężczyźni – kontrola	44	3 (6,8)	7 (15,9)	4 (9,1)	16 (36,4)	9 (20,5)	5 (11,4)		
Kobiety – pacjentki	51	1 (2,0)	8 (15,7)	4 (7,8)	11 (21,6)	21 (41,2)	6 (11,8)	1,163	0,948
Kobiety – kontrola	69	1 (1,4)	11 (15,9)	4 (5,8)	20 (29,0)	27 (39,1)	6 (8,7)		

Test χ^2 Pearsona

Tablica 5. Częstość występowania haplotypów DRD2 w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej.

Grupa	N	Porównywane haplotypy			Test χ^2 (df=2)	
		haplotyp 1	haplotyp 2	haplotyp 4	χ^2	p
Pacjenci	127	0,14	0,52	0,34	1,408	0,495
Kontrola	113	0,15	0,56	0,29		
Mężczyźni – pacjenci	76	0,15	0,52	0,33	1,680	0,432
Mężczyźni – kontrola	44	0,19	0,55	0,26		
Kobiety – pacjentki	51	0,14	0,50	0,36	1,014	0,602
Kobiety – kontrola	69	0,12	0,57	0,31		

Test χ^2 Pearsona

nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($\chi^2=3{,}418$; $p=0{,}636$; $df=5$ u mężczyzn i $\chi^2=1{,}163$; $p=0{,}948$; $df=5$ u kobiet).

Tablica 5 przedstawia wyniki analizy częstości występowania badanych haplotypów DRD2 (1, 2, 4) w grupie osób ze schizofrenią

i w grupie kontrolnej. Różnice są nieistotne statystycznie ($\chi^2=1{,}408$; $p=0{,}495$; $df=2$). Również analiza częstości występowania badanych haplotypów DRD2 (1, 2, 4) w grupach wyszczególnionych na podstawie płci nie wykazała różnic znamiennych statystycznie (u mężczyzn $\chi^2=1{,}680$; $p=0{,}432$; $df=2$, u kobiet $\chi^2=1{,}014$; $p=0{,}602$; $df=2$).

OMÓWIENIE

Badania zależności pomiędzy polimorfizmem BalI genu DRD3 a predyspozycją do schizofrenii są szeroko prowadzone w wielu ośrodkach. W 1992 r. Croq i wsp. jako pierwsi stwierdzili korelację pomiędzy homozygotycznym genotypem 2/2 (Gly/Gly) BalI DRD3 a schizofrenią. Natomiast Kennedy i wsp. [1995] opisali statystycznie istotny związek schizofrenii z homozygotycznością allelu 1 (Ser/Ser), a Ebstein i wsp. [1995] asocjację z genotypem 2/2 (Gly/Gly). Inne badania nie potwierdziły związku polimorfizmu BalI ze schizofrenią [Saha i wsp. 1994, Tanaka i wsp. 1996, Rietschel i wsp. 1996, Laurent i wsp. 1997, Hawi i wsp. 1998]. Nasze badania nie wykazały związku badanych genotypów ze schizofrenią ani w całej grupie pacjentów, ani w grupach wyodrębnionych na podstawie płci. Badania Nimgaonkara i wsp. [1993] i Mant i wsp. [1994] oraz metaanaliza dotychczasowych wyników Williamsa i wsp. [1998] sugerują, że związek polimorfizmu genu DRD3 ze schizofrenią może dotyczyć jedynie określonych fenotypowych grup pacjentów. Nimgaonkar i wsp. [1993] zaobserwował asocjację homozygotyczności DRD3 BalI 1/1 i 2/2 ze schizofrenią u pacjentów z rodzinną historią choroby, podczas gdy Mant i wsp. [1994] zaobserwowali zwiększoną znamiennie homozygotyczność 1/1 i 2/2 u takich pacjentów, a także wśród chorych dobrze odpowiadających na neuroleptyki i u mężczyzn. Steen i wsp. [1997] zaobserwowali związek pomiędzy homozygotycznością allelu 2 a występowaniem późnych dyskinez u chorych na schizofrenię. Metaanaliza przeprowadzona przez Williamsa i wsp. [1998] objęła ok. 30 badań asocjacyjnych polimorfizmu BalI DRD3, cała analizowana grupa liczyła 5351 osób (2722 pacjentów ze schizofrenią i 2629 osób z grupy kontrolnej). Autorzy w podsumowaniu badań zaobserwowali statystycznie częstsze występowanie homozygot 1/1 i 2/2 względem heterozygot 1/2 u pacjentów, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej ($p=0{,}0009$), a także częstsze występowanie u pacjentów genotypu 1/1 względem genotypu 1/2 ($p=0{,}03$).

W niniejszej pracy przeprowadzono również badania porównawcze częstości występowania opisanych haplotypów genu DRD2, które nie wykazały związku badanego zestawu haplotypów (1, 2, 4) ze schizofrenią.

WNIOSEK

Nie stwierdzono asocjacji badanych polimorfizmów: BalI genu DRD3 i haplotypów DRD2 ze schizofrenią w badanej grupie chorych, jak i w podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci.

PIŚMIENNICTWO

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington D.C. 1994.
2. Asherson P, Mant R, McGuffin P: Rozdz. 14. W: Hirsch SR, Weinberger DR (red.): Schizophrenia. Blackwell Science Ltd. Cambridge (Great Britain) 1995, 253–274.
3. Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ullrich G, McGrath J, Kasch L, Lamacz M, Thomas MG, Gehrig C, Radhakrishna U, Snyder SE, Balk KG, Neufeld K, Swartz KL, DeMarchi N, Papadimitriou GN, Dikeos DG, Stefanis CN, Chakravarti A, Childs B, Pulver AE i wsp.: Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. Nat. Genet. 1998, 20(1), 70–73.
4. Croq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A i wsp.: Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. J. Med. Genet. 1992, 29, 858–860.

5. Dietz G, Comings DA: Simple restriction endonuclease based test for the dopamine D2 receptor gene (DRD2) haplotypes: linkage disequilibrium of the haplotypes with the Taq A1 allele. Psychiatr. Genet. 1997, 7(3), 133–135.
6. Ebstein RP, Macciardi F, Heresco-Levi U, Serretti A, Blaine D, Verga M, Nebamov L, Gur E, Belmaker RH, Avnon M, Lerer B: Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. Hum. Hered. 1997, 47(1), 6–16.
7. 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).
8. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O: The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. Am. J. Hum. Genet. 1989, 45(5), 778–85.
9. Grandy DK, Marchionni MA, Makam H, Stofko RE, Alfano M, Frothingham L, Fisher JB, Burke-Howie KJ, Bunzow JR, Server AC, Civelli O: Cloning of the cDNA and gene for a human D2 dopamine receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86, 9762–9766.
10. Griffon N, Crocq MA, Pilon C, Martres MP, Mayerova A, Uyanik G, Burgert E, Duval F, Macher JP, Javoy-Agid F, Tamminga CA, Schwartz JC, Sokoloff P: Dopamine D3 receptor gene: organization, transcript variants, and polymorphism associated with schizophrenia. Am. J. Med. Genet. 1996, 16, 67(1), 63–70.
11. Hawi Z, McCabe U, Straub RE, O'Neill A, Kendler KS, Walsh D, Gill M: Examination of new and reported data of the DRD3/MscI polymorphism: no support for the proposed association with schizophrenia. Mol. Psychiatry 1998, 3(2), 150–155.
12. Kaufmann CA, Suarez B, Malaspina D, Pepple J, Svrakic D, Markel PD, Meyer J, Zambuto CT, Schmitt K, Matise TC, Harkavy Friedman JM, Hampe C, Lee H, Shore D, Wynne D, Faraone SV, Tsuang MT, Cloninger CR: NIMH Genetics Initiative Millenium Schizophrenia Consortium: linkage analysis of African-American pedigrees. Am. J. Med. Genet. 1998, 10, 81(4), 282–289.
13. Kennedy JL, Billett EA, Macciardi FM, Verga M, Parsons TJ, Meltzer HY, Lieberman J, Buchanan JA: Association study of dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Am. J. Med. Genet. 1995, 18, 60(6), 558–562.
14. Lannfelt L, Sokoloff P, Martres M, Pilon C, Giros B, Jonsson E i wsp.: Amino-acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. Psychiatr. Genet. 1992, 2, 249–256.
15. Laurent C, Savoye C, Samolyk D, Meloni R, Mallet J, Campion D, Martinez M, D'Amato T, Bastard C, Dollfus S: Homozygosity at the dopamine D3 receptor locus is not associated with schizophrenia. J. Med. Genet. 1994, 31(3), 260.
16. Le Conait M, Sokoloff P, Hilion J, Matres MP, Giros B, Pilon C i wsp.: Chromosomal localization of the human dopamine D3 receptor gene. Hum. Genet. 1991, 87, 618–620.
17. Levinson D, Mahtani M, Nancarrow D, Brown D i wsp.: Genome scan in schizophrenia. Am. J. Psychiatry 1998, 155, 741–749.
18. Lundstrom K, Turpin MP: Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 23, 225(3), 1068–1072.
19. Mant R, Williams J, Asherson P, Parfitt E, McGuffin P, Owen MJ: Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Am. J. Med. Genet. 1994, 15, 54(1), 21–26.
20. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE: Genetic basis of schizophrenia. Lancet 1995, 346, 678–682.
21. Miller SA, Dykes D, Plesky HF: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988, 16, 1215.
22. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Caldwell JG, Ganguli R, Chakravarti A: Association study of schizophrenia with dopamine D3 receptor gene polymorphisms: probable effects of family history of schizophrenia? Am. J. Med. Genet. 1993, 15, 48(4), 214–217.
23. Rietschel M, Noethen MM, Albus M, Maier W, Minges J, Bondy B, Korner J, Hemmer S, Fimmers R, Moller HJ, Wildenauer D, Propping P: Dopamine D3 receptor Gly9/Ser9 polymorphism and schizophrenia: no increased frequen-

cy of homozygosity in German familial cases. Schizophr. Res. 1996, May 20(1–2), 181–186.
24. Saha N, Tsoi WF, Low PS, Basair J, Tay JS: Lack of association of the dopamine D3 receptor gene polymorphism (BalI) in Chinese schizophrenic males. Psychiatr. Genet. 1994, 4(4), 201–204.
25. Sarkar G, Kapelner S, Grandy DK, Marchionni M, Civelli O, Sobell J, Heston L, Sommer SS: Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor. Genomics 1991, 11(1), 8–14.
26. Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG: Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Mol. Psychiatry 1997, 2(2), 139–145.
27. Straub RE: The putative schizophrenia locus on chromosome 6p: a brief overview of linkage studies. Mol. Psychiat. 1996, 1, 89–92.
28. Tanaka T, Igarashi S, Onodera O, Tanaka H, Takahashi M, Maeda M, Kameda K, Tsuji S., Ihda S: Association study between schizophrenia and dopamine D3 receptor gene polymorphism. Am. J. Med. Genet. 1996, 26, 67(4), 366–368.
29. Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis CN, Papadimitriou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Owen MJ i wsp.: A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Mol. Psychiatry 1998, 3(2), 141–149.
30. Williams NM, Rees MI, Holmans P, Norton N, Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Sanders RD, McCarthy G, Gray MY, Fenton I, McGuffin P, Owen MJ: A two-stage genome scan for schizophrenia susceptibility genes in 196 affected sibling pairs. Hum. Mol. Genet. 1999, 8(9), 1729–1739.
31. Zawilska J: Rozdz. 4. W: Nowak J, Zawilska J (red.): Receptory. Struktura, charakterystyka, funkcje. Wyd. PWN, 1997.

Adres: Prof. Joanna Hauser, Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej, ul. Szpitalna 27/31, 60-572 Poznań