

## Funkcjonalny polimorfizm genów enzymów inaktywujących katecholaminy a deficyty procesów emocjonalnych w schizofrenii paranoidalnej

### Functional polymorphism of genes inactivating catecholamines and emotional deficits in paranoid schizophrenia

Aneta Tylec<sup>1,3</sup>, Katarzyna Kucharska-Pietura<sup>2</sup>, Witold Jeleniewicz<sup>1</sup>, Andrzej Czernikiewicz<sup>3</sup>, Marta Stryjecka-Zimmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej UM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Stryjecka-Zimmer

<sup>2</sup> Department of Mental Health, Hull York Medical School, Grimsby, UK  
Director of Mental Health: K. Bond

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii UM w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

#### Summary

**Aim.** The aim of our work was to assess qualitatively and quantitatively emotional deficits in patients diagnosed with schizophrenia following ICD-10 criteria in early and late stages of the schizophrenic process and the evaluation of the relationship between genes polymorphism of enzymes influencing dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic transfer and emotional functioning of the examined patients.

**Method.** In our study the following methods have been used: Short Recognition Memory test for Faces (TPRT), Facial Expression Recognition Test (FERT), “Reading the mind in the eyes” Test and psychiatric scales (SAPS, SANS, BDI) and molecular techniques (PCR reaction, RFLP and VNTR techniques). 100 paranoid schizophrenia patients (43 female and 57 man) and 50 healthy controls (30 female and 20 man) were invited to participate in the study.

**Results.** Our results revealed an association between polymorphism of Val158Met COMT and emotional deficits in schizophrenic patients. Furthermore, the relationship between polymorphism of MAO-A and empathy/theory of mind deficit was found. No relationship was elicited between polymorphism of Val158Met COMT and VNTR MAO-A in the promoter area and schizophrenia onset. Allelic distribution of polymorphism of Val158Met COMT and VNTR MAO-A in the promoter area did not differ between the groups. The patients with genotype Val/Val of polymorphism Val 158Met COMT showed major emotional deficits. The patients with genotype of 4/4 of polymorphism VNTR MAO-A showed deeper empathy/theory of mind deficits.

*Słowa kluczowe:* COMT, MAO-A, deficyty emocjonalne, schizofrenia

*Key words:* COMT, MAO-A, emotional deficits, schizophrenia

## Wstęp

Zgodnie z obowiązującymi klasyfikacjami, ICD-10 i DSM-IV, ocena wymiaru emocjonalnego w procesie schizofrenicznym nie spełnia roli kryterium „pierwszorzędownego”. Jest ona dokonywana pośrednio, w ramach oceny wymiaru negatywnego, poznawczego, depresji i pobudzenia [1].

W schizofrenii niezależnie od siebie występują zaburzenia rozpoznawania, doświadczania i wyrażania emocji. Osoby chore w porównaniu z osobami zdrowymi charakteryzuje: mniejsza otwartość emocjonalna na płaszczyźnie werbalnej, słuchowej i mimiki twarzy, silniejsza anhedonia, większa tendencja do okazywania negatywnych emocji w życiu codziennym – co wiąże się z obecnością zaburzeń psychopatologicznych i funkcjonalnych [2]. Percepcja emocji (rozpoznawanie wyrazu twarzy, sygnałów społecznych) pozwala kierować życiem i reagować na otoczenie. W schizofrenii charakterystyczne jest występowanie głębszych deficytów w percepcji twarzy wyrażających negatywne emocje [3, 4]. Zaburzenia percepcji emocji (w kanale wzrokowym i prozodyjnym) występują u pacjentów z pierwszym epizodem choroby, będących w stanie częściowej remisji. Nie zauważono w tej grupie korelacji pomiędzy nasileniem objawów wytwórczych i negatywnych oraz inteligencją ogólną a stopniem deficytu percepcji emocji [5].

W procesie schizofrenicznym deficyt w zakresie rozpoznawania twarzy jest cechą względnie stałą [6]. Może on poprzedzać pierwszy epizod choroby i utrzymywać się w trakcie jej wieloletniego przebiegu. Ponadto, występuje u krewnych pierwszego stopnia, co wskazuje na jego genetyczne uwarunkowanie, i jest w niewielkim stopniu podatny na farmakologiczną interwencję [7]. Zaburzenia rozpoznawania wyrazu emocjonalnego twarzy uważane są za endofenotyp schizofrenii w zakresie społecznego poznania [8, 9].

Zjawiskom emocjonalnym towarzyszą zmiany biochemiczne. Równowaga między noradrenaliną i acetylocholiną odgrywa rolę w regulacji nastroju. Zgodnie z hipotezą serotoninowo-noradrenalinową obniżony poziom serotoniny warunkuje powstawanie zaburzeń emocjonalnych [10]. Prace badawcze nad O-metylotransferazą katecholową (COMT) i monoaminooksydazą typu A (MAO-A) wskazują na związek genów tych enzymów z patogenezą schizofrenii i katabolizmem amin biogennych. Tym samym możliwy jest wpływ COMT i MAO-A na funkcjonowanie emocjonalne pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. COMT odpowiada za inaktywację noradrenaliny, adrenaliny i dopaminy w przestrzeni synaptycznej, a MAO-A – za katabolizm dopaminy, serotoniny i noradrenaliny w obrębie ziarnistości mitochondrialnych neuronów [11]. Zarówno polimorfizm *COMT*, jak i *MAO-A* należą do „flagowych”, tzw. Tag SNP (ang. single nucleotide polymorphism).

## Material i metody

Badaniami objęto 100 osób (43 kobiety i 57 mężczyzn) polskiego pochodzenia, niespokrewnionych ze sobą, z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej wg kryteriów DSM-IV i ICD-10, w stanie częściowej lub pełnej remisji, który cechuje obecność dyskretnych objawów pozytywnych i negatywnych, w stopniu umożliwiającym funkcjonowanie społeczne, oraz grupę kontrolną, liczącą 50 osób (30 kobiet i 20

mężczyzn), którą stanowiły osoby zdrowe, polskiego pochodzenia, niespokrewnione ze sobą i z osobami z grupy badanej. Osoby z grupy kontrolnej były rekrutowane z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Lublinie, po wykluczeniu, na podstawie psychiatrycznego wywiadu, objawów potwierdzających zaburzenia psychiczne i organiczne uszkodzenie OUN (badanie psychiatryczne, średni wynik BDI w zakresie normy), upośledzenia wzroku i słuchu, przy braku korekcji. Ponadto osoby z grupy kontrolnej były także wyłączone z badania w razie współistnienia poważnych chorób somatycznych czy występowania zespołu uzależnienia od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych.

W badaniach genetycznych pacjenci stanowili homogenną grupę (N = 100). Dla celów badań neuropsychologicznych zostali podzieleni na podgrupy według kryterium czasu trwania procesu schizofrenicznego: grupę z podprzewlekłą postacią schizofrenii (S) (czas trwania psychozy schizofrenicznej od 6 miesięcy do 4 lat), liczącą 50 osób, oraz grupę z przewlekłą schizofrenią (CS) (proces chorobowy od 5 do 20 lat), liczącą także 50 osób.

Badanie psychiatryczne, przeprowadzone po co najmniej dwóch tygodniach hospitalizacji pacjenta, było istotnym elementem pierwszego etapu realizacji projektu pracy. Kwalifikację do grupy badanej przeprowadzano na podstawie rozpoznania wstępnego, choroby zasadniczej i chorób współistniejących, analizy informacji uzyskanych od pacjenta oraz członków jego rodziny, dokumentacji lekarskiej i badania psychiatrycznego. Kryteria wykluczające z badania obejmowały: objawy potwierdzające organiczne uszkodzenie OUN; upośledzenie wzroku i słuchu, przy braku korekcji; poważne i przewlekłe choroby somatyczne oraz zespół uzależnienia od alkoholu i innych substancji uzależniających. Do oceny stanu psychicznego zastosowano następujące skale kliniczne: skalę do oceny objawów pozytywnych (ang. Scale of Assessment of Positive Symptoms, SAPS), skalę do oceny objawów negatywnych (ang. Scale of Assessment of Negative Symptoms, SANS) i inwentarz depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory, BDI).

Zastosowane narzędzia badawcze umożliwiły ocenę: percepcji twarzy – Test Pamięci Rozpoznawczej Twarzy Neutralnych (TPRT), percepcji wyrazu emocjonalnego twarzy – Test Rozpoznawania Wyrazu Emocjonalnego Twarzy (TRET), oraz poziomu empatii i teorii umysłu – test „Odczytywania umysłu w oczach” (ang. Reading the mind in eyes). Test TPRT to standaryzowana bateria badawcza do oceny zapamiętywania i rozpoznawania twarzy emocjonalnie obojętnej [12]. Składa się z 25 czarno-białych fotografii męskich twarzy, nieznanymi osobie badanej, prezentowanych przez trzy sekundy każda. Test TRET pozwala na ocenę percepcji sześciu podstawowych emocji (radość, smutek, zdziwienie, strach, złość, wstręt oraz stan emocjonalnie obojętny) na podstawie 25 fotografii twarzy, prezentowanych przez dziesięć sekund każda [13]. Test Odczytywania umysłu w oczach pozwala na ocenę umiejętności rozpoznawania złożonych emocji i stanów umysłu oraz płci, wyłącznie na podstawie ekspresji twarzy wyrażonej wzrokiem [14]. Test ten służy do oceny zdolności „postawienia się na miejscu drugiej osoby”, tj. „wejścia w jej stan psychiczny”.

Etapem wstępnym części genetycznej pracy była izolacja kwasu DNA z leukocytów za pomocą zestawu komercyjnego (GenElute™ Blood Genomic DNA kit), według zamieszczonej instrukcji. Następnie przeprowadzono amplifikację DNA za pomocą

polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR). Polimorfizm *V158M COMT* (GenBank, numer z26491.1, db SNP: rs 4680), polegający na mutacji A/G (zamiana kodonu metioniny na kodon waliny) w pozycji 158 formy MB-COMT, analizowany był metodą polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (ang. restriction fragments length polymorphism, RFLP), według zmodyfikowanej instrukcji opracowanej przez Nortona i wsp. [15]. Natomiast analizy polimorfizmu *MAO-A* w obrębie promotora (GenBank, numer AJ004833) dokonano metodą polimorfizmu zmiennej liczby powtórzeń tandemowych (ang. variable number of tandem repeats, VNTR), też według instrukcji Nortona i wsp. [15]. Wielkość otrzymanych produktów sprawdzano za pomocą elektroforezy w 2% agarozowym żelu, używając standardowego markera wielkości (barwienie bromkiem etydyny). W analizie polimorfizmu *V158M COMT* uzyskano dwa produkty o wielkości: 114 par zasad (pz) (allel 1, Val) oraz 105 pz (allel 2, Met). Natomiast w analizie polimorfizmu *MAO-A* w obrębie promotora uzyskano pięć produktów o wielkości: 241 pz (allel 1, zawiera 2 powtórzenia 30 pz), 271 pz (allel 2, zawiera 3 powtórzenia), 286 pz (allel 3, zawiera 3,5 powtórzenia), 301 pz (allel 4, zawiera 4 powtórzenia), 331 pz (allel 5, zawiera 5 powtórzeń).

Uzyskane wyniki badań neuropsychiatrycznych i genetycznych poddano analizie statystycznej, stosując oprogramowanie komputerowe SPSS v. 14.0 dla Windows (SPSS Inc. 1989-2005). Zgodność rozkładu genotypów dla badanych polimorfizmów z prawem Hardy'ego–Weinberga sprawdzono za pomocą programu komputerowego HWE (Utility Programs for Analysis of Genetic Linkage, © 1988 J. Ott).

## Wyniki

Badane grupy uzyskały siłę statystyczną do obliczeń, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy statystycznej wyników (według: Altman DG, Gore SM) Statistics in practice. British Medical Association, London 1982). **Stwierdzono obecność statystycznie istotnych różnic w wieku i w średnich wartościach BDI między badanymi grupami pacjentów.** Ponadto obie grupy chorych na schizofrenię różniły się istotnie: wiekiem, czasem trwania choroby, liczbą przebytych hospitalizacji oraz średnimi wynikami skal SAPS i SANS. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w średniej dawce przyjmowanego neuroleptyku (tabela 1).

Badanie wykazało istotne statystycznie różnice w wykonaniu Testu Pamięci Rozpoznawczej Twarzy (TPRT) oraz Testu Rozpoznawania Wrażenia Emocjonalnego Twarzy (TRET) między badanymi grupami. Chorzy z przewlekłym procesem schizofrenicznym wykonali test TPRT mniej poprawnie niż chorzy z podprzewlekłym procesem oraz osoby zdrowe. Ponadto chorzy z podprzewlekłym procesem istotnie gorzej rozpoznawali twarze neutralne niż osoby zdrowe. Badanie ujawniło istotne statystycznie różnice w całościowym wykonaniu zadania rozpoznawania wyrażenia emocjonalnego prezentowanych twarzy w teście TRET w analizowanych grupach. Osoby z grupy kontrolnej istotnie lepiej rozpoznawały emocjonalny wyraz twarzy w porównaniu z badanymi grupami klinicznymi. Natomiast chorzy z podprzewlekłym procesem wykonali to zadanie istotnie lepiej niż chorzy z przewlekłym przebiegiem choroby (tabela 2).

Tabela 1. Analiza statystyczna danych demograficznych i klinicznych badanych grup: podprzewlekle (S) i przewlekle (CS) chorych na schizofrenię oraz grupy kontrolnej (K)

Oceniana zmienna	Badane grupy			p
	S M ± SD	CS M ± SD	K M ± SD	
Wiek (lata)	21,62 ± 4,36	40,1 ± 13,85	29,66 ± 11,55	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001
Edukacja (lata)	12,34 ± 2,39	12,08 ± 3,05	13,76 ± 2,53	p* < 0,001 p** = 0,01 p*** = 0,70
Długość choroby (lata)	1,57 ± 0,91	15,64 ± 9,8	-	p* < 0,001
Liczba hospitalizacji	1,44 ± 0,88	8,34 ± 5,22	-	p* < 0,001
Liczba epizodów	1,44 ± 0,86	8,82 ± 4,83	-	p* < 0,001
Dawka neuroleptyku (mg/dobę)	385,4 ± 193,54	437,0 ± 237,94	-	p* = 0,44
SAPS	23,34 ± 12,62	55,28 ± 12,69	-	p* < 0,001
SANS	42,52 ± 12,06	75,46 ± 13,59	-	p* < 0,001
BDI	12,28 ± 9,9	21,24 ± 11,86	3,98 ± 3,65	p* < 0,001 p** < 0,001 p*** < 0,001

p\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya pomiędzy grupą S a K

p\*\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya pomiędzy grupą CS a K

p\*\*\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya pomiędzy grupą S a CS

Tabela 2. Różnice średnich wartości wyników testów: TPRT, TRET oraz zadań testu „Odczytywania umysłu w oczach” pomiędzy badanymi grupami: podprzewlekle (S) i przewlekle (CS) chorych na schizofrenię oraz grupą kontrolną (K)

Oceniana zmienna		Badana grupa		
		S	CS	K
TPRT (M ± SD)		21,36 ± 3,01	19,6 ± 3,48	22,78 ± 2,03
		p* = 0,01	p** < 0,001	p*** = 0,01
TRET (M ± SD)		18,62 ± 3,17	14,04 ± 4,67	21,84 ± 1,83
		p* < 0,001	p** < 0,001	p*** < 0,001
Test „Odczytywania umysłu w oczach”	Rozpoznawanie stanu umysłu (M ± SD)	20,3 ± 5,03	17,96 ± 6,00	25,68 ± 4,52
		p* < 0,001	p** < 0,001	p*** = 0,06
	Rozpoznawanie płci (M ± SD)	34,68 ± 1,89	33,86 ± 1,44	34,24 ± 1,56
		p* = 0,07	p** = 0,10	p*** < 0,001

p\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya pomiędzy grupą S a K

p\*\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya pomiędzy grupą CS a K

p\*\*\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya pomiędzy grupą S a CS

Częstość genotypów i alleli polimorfizmu *COMT* i *MAO-A* analizowano w badanych grupach z uwzględnieniem podziału na płeć (tabela 3, 4). W analizie polimorfizmu VNTR *MAO-A* w rejonie promotora u 3% grupy pacjentów i u 6% grupy kontrolnej stwierdzono rzadkie genotypy zawierające allele: 2 i 5. Osoby te zostały pominięte w dalszych analizach, ze względu na skrajnie małą liczebność, a przez to brak możliwości realistycznego odniesienia ich do pozostałych trzech najczęściej występujących genotypów (3/3, 3/4, 4/4). Rozkład genotypów dla polimorfizmu *MAO-A* w rejonie promotora odbiegał od prawa Hardy'ego–Weinberga zarówno w grupie osob chorych ( $p < 0,000$ ), jak i w grupie kontrolnej ( $p < 0,000$ ). Ma to istotne znaczenie w interpretacji wyników i wskazuje na konieczność przeprowadzenia dalszych badań w większej grupie osób. Natomiast dla polimorfizmu Val158Met *COMT* prawo Hardy'ego–Weinberga zostało zachowane zarówno w grupie pacjentów ze schizofrenią ( $p = 0,904$ ), jak i w grupie kontrolnej ( $p = 0,768$ ).

**Tabela 3. Rozkład genotypów i alleli polimorfizmu Val158Met *COMT* w grupie chorych na schizofrenię i w grupie kontrolnej oraz w podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci**

Badana grupa	N	Płeć	Rozkład genotypów			p*	Rozkład alleli		p**
			Met/Met	Val/Met	Val/Val		Met	Val	
Pacjenci	100	Cała grupa	30 (30%)	49 (49%)	21 (21%)	0,877	109 (55%)	91 (45%)	0,714
Grupa kontrolna	50		13 (26%)	26 (52%)	11 (22%)		52 (52%)	48 (48%)	
Pacjenci	57	Mężczyźni	18 (32%)	28 (49%)	11 (19%)	0,575	64 (56%)	50 (44%)	0,714
Grupa kontrolna	20		6 (30%)	12 (60%)	2 (10%)		24 (60%)	16 (40%)	
Pacjenci	43	Kobiety	12 (28%)	21 (49%)	10 (23%)	0,791	45 (52%)	41 (48%)	0,614
Grupa kontrolna	30		7 (23%)	14 (47%)	9 (30%)		28 (47%)	32 (53%)	

p\* – test Chi<sup>2</sup> Pearsona

p\*\* – dokładny test Fishera

**Tabela 4. Rozkład genotypów i alleli polimorfizmu VNTR *MAO-A* w grupie chorych na schizofrenię i grupie kontrolnej oraz w podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci**

Grupa badana	N	Płeć	Rozkład genotypów			p*	Rozkład alleli		p**
			3,3	3,4	4,4		3	4	
Pacjenci	97	Cała grupa	31 (32%)	19 (20%)	47 (48%)	0,233	81 (42%)	113 (58%)	0,714
Grupa kontrolna	47		8 (17%)	11 (23%)	28 (60%)		27 (29%)	67 (71%)	
Pacjenci	55	Mężczyźni	18 (33%)	10 (18%)	27 (49%)	0,557	46 (42%)	64 (58%)	0,255
Grupa kontrolna	20		4 (20%)	4 (20%)	12 (60%)		12 (30%)	28 (70%)	
Pacjenci	42	Kobiety	13 (31%)	9 (21%)	20 (48%)	0,316	35 (42%)	49 (58%)	0,106
Grupa kontrolna	27		4 (15%)	7 (26%)	16 (59%)		15 (28%)	39 (72%)	

p\* – test Chi<sup>2</sup> Pearsona

p\*\* – dokładny test Fishera

Analiza wpływu polimorfizmu *COMT* i *MAO-A* na wyniki badań neuropsychologicznych ujawniła obecność następujących zależności w grupie pacjentów (N = 100): ujemną korelację pomiędzy występowaniem genotypu Val/Val *COMT* a wynikami

zadania rozpoznawania stanu umysłu w teście „Odczytywania umysłu w oczach” i testu TRET oraz pomiędzy występowaniem genotypu 4/4 *MAO-A* a wynikiem zadania rozpoznawania płci w teście Odczytywania umysłu w oczach (tabela 5).

Tabela 5. Statystycznie istotne korelacje pomiędzy występowaniem homozygoty Val/Val polimorfizmu Val158Met *COMT* oraz 4/4 polimorfizmu *MAO-A* a ocenianymi zmiennymi w grupie pacjentów (N = 100)

Genotyp	Oceniana zmienna	R	p
Val/Val <i>COMT</i>	rozpoznawanie stanu umysłu w teście „Odczytywania umysłu w oczach”	-0,320	p < 0,001
	TRET	-0,315	p < 0,001
4/4 <i>MAO-A</i>	rozpoznawanie płci w teście „Odczytywania umysłu w oczach”	-0,237	p = 0,02

R – współczynnik korelacji

p – test R Spearmana

### Omówienie wyników

Dotychczasowe badania genetyczne nie pozwoliły na uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy istnieje zależność między polimorfizmem *COMT* i *MAO-A* a występowaniem schizofrenii.

Wyniki naszej pracy nie wykazały różnicy w rozkładzie genotypów i alleli polimorfizmu Val158Met *COMT* pomiędzy chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną. Zmiana płci również nie miała wpływu na związek badanego polimorfizmu z występowaniem schizofrenii. Wyniki naszej pracy wydają się zgodne z licznymi opublikowanymi badaniami [15, 16, 17, 18, 19, 20]. W literaturze przedmiotu badań znajdujemy także rozbieżne dane, potwierdzające obecność ocenianych zależności [21, 22]. Chen i wsp. [21] wykazali obecność związku polimorfizmu Val158Met *COMT* z występowaniem schizofrenii. Szaci i wsp. [22] stwierdzili istotny wpływ allela Met i genotypu Met/Met na etiopatogenezę schizofrenii oraz na różnice w zakresie płci. Allel Met występował umiarkowanie częściej w grupie mężczyzn chorych na schizofrenię, a znacząco częściej w grupie chorych kobiet na schizofrenię. Inni badacze wskazali na związek obecności allela Val z większym ryzykiem wystąpienia schizofrenii [23, 24, 25]. Podobny wynik uzyskano podczas badania osób z rodzinnym obciążeniem zachorowania na omawianą jednostkę chorobową [26, 27]. Część badaczy nie potwierdziła istnienia takiej korelacji [28, 29, 30]. Glatt i wsp. [31] przeprowadzili metaanalizę, która nie wykazała związku allela Val z występowaniem schizofrenii. Istnieją dowody, iż obecność haplotypu zawierającego allel Val ma duży wpływ na występowanie schizofrenii, chociaż obecność allela Val niekoniecznie wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na nią. Chen i wsp. [32] potwierdzili tę obserwację, opisując w grupie chorych na schizofrenię znacznie mniejszą liczbę osób z haplotypem z allelem Val.

Dotychczasowe doniesienia na temat wpływu polimorfizmu VNTR w rejonie promotora *MAO-A* na ryzyko zachorowania na schizofrenię są bardziej jednoznaczne niż

te, które dotyczą *COMT*. Badacze nie wykluczają możliwości niewielkiego wpływu polimorfizmu *MAO-A* na występowanie schizofrenii na zasadzie epistazy genów. Wyniki naszej pracy nie wykazały różnicy w rozkładzie genotypów i alleli polimorfizmu VNTR *MAO-A* pomiędzy chorymi na schizofrenię a grupą kontrolną. Ponadto zmienna płci nie miała wpływu na związek badanego polimorfizmu z występowaniem schizofrenii, co pozostaje zgodne z wynikami innych prac [16, 20, 33].

Zaburzenia funkcji emocjonalnych są istotnym elementem psychopatologii schizofrenii. Ocena tych dysfunkcji jest konieczna, aby lepiej zrozumieć wpływ deficytów w przetwarzaniu emocji na zachowania społeczne.

Nasze badanie wykazało, iż osoby z grupy kontrolnej wykonały testy percepcyjne „twarzy” istotnie lepiej w porównaniu z osobami chorymi na schizofrenię. Ponadto pacjenci z dłużej trwającym procesem chorobowym wykazali istotnie głębsze zaburzenia w percepcji emocji w porównaniu z grupą chorych we wcześniejszych stadiach choroby. Wynik ten sugeruje postępujące zaburzenia w identyfikacji emocji w schizofrenii, co może być związane z przebiegiem samego procesu schizofrenicznego, instytucjonalizacją czy też z negatywnym oddziaływaniem klasycznych leków antypsychotycznych [3]. Nie potwierdzono, aby chorzy na schizofrenię, u których dominują objawy negatywne, gorzej rozpoznawali emocjonalny aspekt sytuacji społecznych.

Wyniki naszych badań wykazały dodatnią korelację pomiędzy polimorfizmem Val158Met *COMT* a deficytami emocjonalnymi. Pacjenci z genotypem Val/Val istotnie gorzej wykonali Test Rozpoznawania Wyrazu Emocjonalnego Twarzy. Pacjenci z genotypem Met/Met osiągnęli wyższe średnie wyniki w rozwiązywaniu tego testu w porównaniu z pacjentami z genotypem Val/Val, choć nie była to różnica istotnie statystyczna. Pacjenci z genotypem Val/Val również istotnie gorzej rozwiązali zadanie rozpoznawania złożonych emocji i stanu umysłu w teście „Odczytywania umysłu w oczach”. Wyniki te mogą świadczyć o istnieniu deficytów empatii i teorii umysłu. Interesujące jest doniesienie Heinza i Smolki [34] dotyczące zależności między polimorfizmem *COMT* a wykonywaniem zadań oceniających emocje. Badacze ci stwierdzili dodatnią korelację pomiędzy liczbą alleli Met a odpowiedzią na nieprzyjemne bodźce wzrokowe. Stwierdzono, że u pacjentów (nosicieli większej liczby alleli Met) zwiększona reaktywność na stymulację emocjonalną w obrębie jądra migdałowego nieprzyjemnymi bodźcami może powodować występowanie odpowiedzi o mniejszym natężeniu emocjonalnym. Obecność allela Met wydaje się bardziej korzystną cechą podczas wykonywania testów oceniających pamięć operacyjną i uwagę, natomiast obecność allela Val – w procesach przetwarzania „nieprzyjemnej” emocjonalnej stymulacji [34].

Przeprowadzona przez nas analiza zależności między polimorfizmem *MAO-A* a funkcjonowaniem emocjonalnym chorych na schizofrenię miała innowacyjny charakter. Niewątpliwie ograniczeniem metodycznym tej pracy jest zastosowanie baterii testowych służących ocenie bodźca przetwarzanego jedynie w kanale wzrokowym. Na tym etapie badań zrozumienie wyżej wymienionych zależności może mieć istotny wpływ na dalsze postępowanie profilaktyczne (pierwszo- i drugorzędowe) i terapeutyczne w schizofrenii.



Stwierdzono, iż genotyp 4/4 częściej występował u osób, które osiągnęły gorsze wyniki w zadaniu rozpoznawania płci w teście „Odczytywania umysłu w oczach”. Wskazują one, że genotyp 4/4 predysponuje pacjentów do deficytów w przetwarzaniu informacji twarzy. Wyniki badań należy traktować z ostrożnością ze względu na odchylenie od prawa HWE w grupie chorych i w grupie kontrolnej, chociaż ostatnio sugeruje się, że w metaanalizach należy uwzględniać także te badania, w których występuje odstępstwo od HWE [35]. W badaniach asocjacyjnych odstępstwo od HWE może być związane z błędami w genotypowaniu i stratyfikacją populacji [36]. Być może w przeprowadzonych przez nas badaniach przyczyną jest zbyt mała liczebność (w kontekście badań asocjacyjnych) analizowanych grup.

Niewątpliwie, przyszłe prace, badające genetyczne podłoże i charakter deficytów w percepcji emocji, powinny obejmować większą liczbę badanych w różnych stadiach choroby i mieć longitudinalny, prospektywny charakter pozwalający na ocenę, czy deficyty percepcji emocji są naprawdę postępujące w schizofrenii. Ponadto wprowadzenie do badań krewnych pierwszego stopnia pozwoliłoby na lepsze zrozumienie złożonej natury endofenotypów „emocjonalnych” w schizofrenii.

### Wnioski

1. Nie znaleziono związku pomiędzy rozkładem genotypowym polimorfizmu Val158Met *COMT* i VNTR *MAO-A* w rejonie promotora a występowaniem schizofrenii.
2. Rozkład alleliczny polimorfizmu Val158Met *COMT* i VNTR *MAO-A* w rejonie promotora nie wykazywał różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.
3. Pacjenci z genotypem Val/Val polimorfizmu Val158Met *COMT* wykazywali głębsze deficyty emocjonalne.
4. Pacjenci z genotypem 4/4 polimorfizmu VNTR *MAO-A* w rejonie promotora wykazywali głębsze deficyty w przetwarzaniu informacji twarzy.

### Функциональный полиморфизм генов инактивирующих энзимов катехоламина и дефициты эмоциональных процессов при параноидальной шизофрении

#### Содержание

**Задание.** Заданием работы была оценка эмоциональных дефицитов у больных параноидальной шизофренией по классификации ICD-10 в ранней и поздней стадиях болезненного процесса. Кроме того, проведено исследование зависимости между полиморфизмом генов энзимов, влияющих на дофаминэргическую передачу. Кроме этой последней исследованы серотоническая и норадренергическая передачи и функционированием всех них в эмоциональном процессе исследованных больных.

**Метод.** Основой научного методологического исследования были нейропсихологические пособия, такие как Тест распознавательной памяти нейтральных лиц, Тест распознавания эмоционального выражения лица, Тест „Прочитание ума в глазах” и психиатрические тестовые батареи (SAPS, SANS, BDI) а также техники молекулярной генетики (реакция PCR, техника RFLP и VNTR). Исследование проведено в группе 100 пациентов больных шизофренией (43 женщины и 57 мужчин) и 50 человек контрольной группы (30 женщин и 20 мужчин).

**Результаты.** Результаты исследований показали ассоциацию между полиморфизмом Val 158 Met COMT и дефицитами эмоций пациентов, леченных по поводу параноидальной шизофрении. Анализ зависимости между полиморфизмом VNTR MAO-4 в районе промотора и функционированием эмоций больных шизофренией носили инновационный характер. Полученные результаты указывают на присутствие зависимости между полиморфизмом MAO-4 и дефицитами эмпатии.

Не найдено связи между генотипным распределением полиморфизма Val 158 Met COMT и VNTR-MAO-4 в районе промотора и появлением шизофрении. Аллельное распределение полиморфизма Val 158 Met COMT и VNTR-MAO-4 в районе промотора не указывало на различие между исследовательской и контрольной групп. Пациенты с генотипом Val/Val полиморфизма Val 158 Met COMT обладали более глубокими эмоциональными дефицитами. Пациенты с генотипом 4/4 полиморфизма VNTR MAO-4 в районе промотора обладали более глубокими дефицитами эмпатии.

### **Funktioneller Polymorphismus der Catecholamine inaktivierenden Gene und die emotionellen Defizite in paranoider Schizophrenie**

#### **Zusammenfassung**

**Ziel.** Das Ziel der Arbeit war die Beurteilung der emotionellen Defizite bei Kranken mit der diagnostizierten Schizophrenie nach der ICD-10 Klassifikation, in frühen und späten Etappen des Krankheitsprozesses und die Untersuchung der Abhängigkeiten zwischen dem Gen - Polymorphismus der Enzyme, die auf dopaminerge, serotoninerge und noradrenerge Transmission einen Einfluss haben und zwischen der emotionellen Funktionsweise der Patienten.

**Methode.** Die Grundlage der wissenschaftlichen methodologischen Werkstatt bildeten neuropsychologische Tests zum Erkennen neutralen Gesichtsausdrucks und zum Erkennen emotionalen Gesichtsausdrucks, Test „Ablesen des Geistes in den Augen“, psychiatrische Testbatterien (SAPS, SANS, BDI) und Techniken der molekulären Genetik (Polymerase-Kettenreaktion, RFLP- und VNTR – Technik). An der Studie nahmen 100 Patienten mit der diagnostizierten Schizophrenie (43 Frauen und 57 Männer) und 50 Personen aus der Kontrollgruppe (30 Frauen und 20 Männer) teil.

**Ergebnisse.** Die Ergebnisse unserer Studie zeigten eine Assoziation zwischen dem Val158Met COMT-Polymorphismus und emotionellen Defiziten der an paranoide Schizophrenie behandelten Patienten. Die Analyse der Abhängigkeiten zwischen dem VNTR MAO-A -Polymorphismus in der Region des Promotors und der emotionellen Funktionsweise der an Schizophrenie Erkrankten war vom innovativen Charakter. Die Ergebnisse weisen auf die Abhängigkeiten zwischen dem MAO-A – Polymorphismus und Defizite der Empathie hin.

Es gab keinen Zusammenhang zwischen der genotypischen Zerlegung des Val158Met COMT-Polymorphismus und des VNTR MAO-A -Polymorphismus in der Promotorregion und dem Auftreten der Schizophrenie. Die Allelzerlegung des Val158Met COMT-Polymorphismus des VNTR MAO-A -Polymorphismus in der Region des Promotors zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der untersuchten Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Patienten mit dem Genotyp Val/Val des Val158Met COMT -Polymorphismus zeigten tiefere emotionellen Defizite. Die Patienten mit dem Genotyp 4/4 des VNTR MAO-A -Polymorphismus in der Promotorregion zeigten tiefere Empathiedefizite.

### **Le polymorphisme fonctionnel des gènes des enzymes inactivant les catécholamines et les déficits émotionnels pendant la schizophrénie paranoïde**

#### **Résumé**

**Objectif.** Ce travail vise à analyser les déficits émotionnels des patients schizophrènes, diagnostiqués d'après ICD-10, à l'état initial et chronique de la maladie et à établir les corrélations du polymorphisme des gènes des enzymes influant sur le transfert dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique et du fonctionnement émotionnel des patients examinés

**Méthode.** Pour ces analyses on use : Short Recognition Memory test for Face (TPRT), Facial Expression Recognition Test (FERT), « Reading the mind in the eyes » Test et des échelles psychiatriques (SAPS, SANS, BDI), les techniques moléculaires (PCR réaction, RFLP, VNTR). On examine le groupe de 100 patients schizophrènes (43 femmes et 57 hommes) et le groupe de contrôle (30 femmes et 20 hommes).

**Résultats.** Les résultats démontrent l'association du polymorphisme Val158Met *COMT* et les déficits émotionnels des patients schizophrènes donc il y a la corrélation du polymorphisme *MAO-A* et les déficits d'empathie. On ne trouve pas de corrélations du polymorphisme Val158Met *COMT* et VNTR *MAO-A* dans la région du promoteur et la schizophrénie. La distribution des allèles du polymorphisme Val158Met *COMT* et VNTR *MAO-A* dans la région du promoteur reste la même chez les patients et chez les personnes du groupe de contrôle. Les patients avec le génotype Val/Val du polymorphisme Val158Met *COMT* ont les déficits émotionnels plus grands. Les patients avec le génotype 4/4 du polymorphisme VNTR *MAO-A* dans la région du promoteur ont les déficits d'empathie plus grands.

### Piśmiennictwo

1. Kucharska-Pietura K, Wybacz M. *Deficyty poznawcze i emocjonalne we wczesnych stadiach procesu schizofrenicznego*. *Bad. Schizofr.* 2004; 5: 257–226.
2. Tremeau F. *Emotion deficits in schizophrenia*. *Dialog. Clin. Neurosc.* 2006; 8: 58–68.
3. Kucharska-Pietura K, David A, Masiak M, Phillips M. *Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness*. *Brit. J. Psychiatry* 2005; 187: 523–528.
4. Kohler C, Turner T, Bilker W, Brensinger C, Siegel S, Kanes S, Gur R, Gur R. *Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern*. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160 (10): 1768–1774.
5. Edwards J, Pattison P, Jackson H, Wales R. *Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 2001; 30, 48 (2–3): 235–253.
6. Whittaker J. *Face processing in schizophrenia: defining the deficit*. *Psychol. Med.* 2001; 31: 499–507.
7. Kosaka H, Omori M, Murata T, Iidaka T, Yamada H, Okada T, Takahashi T, Sadato N, Itoh H, Yonekura Y, Wada Y. *Differential amygdala response during facial recognition in patients with schizophrenia: an fMRI study*. *Schizophr. Res.* 2002; 1, 57 (1): 87–95.
8. Bölte S, Poustka F. *The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives*. *Psychol. Med.* 2003; 33 (5): 907–915.
9. Kee K, Horan W, Mintz J, Green M. *Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits?* *Schizophr. Res.* 2004; 67 (1): 87–94.
10. Gazzaniga M. *O tajemnicach ludzkiego umysłu*. Warszawa: KiW; 1997.
11. Tylec A, Kucharska-Pietura K, Stryjecka-Zimmer M. *Endofenotypy w schizofrenii*. *Post. Psychiatr. Neurol.* 2008; 17 (3): 213–217.
12. Warrington E. *The Camden Memory Tests Manual*. East Sussex: Psychology Press, Taylor & Francis Ltd; 1996.
13. Ekman P, Friesen W. *Pictures of facial affect*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1976.
14. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. *The „Reading the Mind in the Eyes”. Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism*. *J. Child. Psychol. Psychiatry* 2001; 42 (2): 241–251.
15. Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S, Owen R, Krawczak M, Owen M. *Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: No evidence for association or epistasis*. *Neuropsychiatr. Gen.* 2002; 114 (5): 491–496.

16. Rybakowski J, Borkowska A, Czerski P, Hauser J. *Eye movement and neuropsychological studies in first-degree relatives of schizophrenic patients*. Schizophr. Res. 2002; 1, 54 (1–2): 105–110.
17. Sand P, Stortebecker P, Langguth B, Hajak G, Eichhammer P. *No evidence for gender-specific sharing of COMT alleles in schizophrenia*. Psychiatr. Prax. 2004; 31 (1): 58–60.
18. Ho B, Wassink T, O’Leary D, Sheffield V, Andreasen N. *Catechol-O-methyltransferase Val158 Met gene polymorphism in schizophrenia: Working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow*. Mol. Psychiatry 2005; 10 (3): 287–298.
19. Strous R, Lapidus R, Viglin D, Kotler M, Lachman H. *Analysis of an association between the COMT polymorphism and clinical symptomatology in schizophrenia*. Neurosc. Lett. 2006; 393 (2–3): 170–173.
20. Tybura P, Grzywacz A, Syrek S, Parus M, Samochowiec J. *Association of functional genes polymorphisms of key enzymes in the metabolism of biogenic amines with paranoid schizophrenia susceptibility and the influence of these polymorphisms on PANSS results in antipsychotic treatment*. Psychiatr. Pol. 2006; 40 (5): 913–923.
21. Chen J, Lipska B, Halim N, Ma Q, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana B, Hyde T, Herman M, Apud J, Egan M, Kleinman J, Weinberger D. *Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, a Haplotypes were analyzed by using tests with  $df = 1$  as specified by previous studies. For the case-control analysis, because of protein, and enzyme activity in postmortem human brain*. Am. J. Hum. Genet. 2004; 75: 807–821.
22. Sazci A, Ergula E, Kucukalib I, Kilicc G, Kayac G, Karac I. *Catechol-O-methyltransferase gene Val108/158Met polymorphism, and susceptibility to schizophrenia: association is more significant in women*. Mol. Brain Res. 2004; 132: 51–56.
23. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B. *A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia*. Am. J. Hum. Genet. 2002; 71: 1296–1302.
24. Wonodi I, Stine O, Mitchell B, Buchanan R, Thaker G. *Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia*. Am. J. Med. Genet. 2003; 120 B: 47–50.
25. Lawrie S, Hall J, McIntosh A, Cunningham-Owens D, Johnstone E. *Neuroimaging and molecular genetics of schizophrenia: Pathophysiological advances and therapeutic potential*. Brit. J. Pharmacol. 2008; 153 (1): 120–124.
26. Egan M, Goldberg T, Kolachana B, Callicott J, Mazzanti C, Straub R, Goldman D, Weinberger D. *Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2001; 98: 6917–6922.
27. McIntosh A, Baig B, Hall J, Job D, Whalley H, Lymer G, Moorhead T, Johnstone E. *Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis*. Biol. Psychiatry 2007; 61 (10): 1127–1134.
28. Wei J, Hemmings G. *Lack of evidence for association between the COMT locus and schizophrenia*. Psychiatr. Gen. 1999; 9 (4): 183–186.
29. de Chaldee M, Corbex M, Campion D, Jay M, Samolyk D, Petit M, Thibaut F, Laurent C, Mallet J. *No evidence for linkage between COMT and schizophrenia in a French population*. Psychiatry Res. 2001; 102: 87–90.
30. Semwal P, Prasad S, Bhatia T, Deshpande SN, Wood J, Nimgaonkar VL i in. *Family-based association studies of monoaminergic gene polymorphisms among North Indians with schizophrenia*. Mol. Psychiatry 2001; 6: 220–224.
31. Glatt S, Faraone S, Tsuang M. *Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies*. Am. J. Psychiatry 2003; 160: 469–476.

32. Chen X, Wang X, O'Neill A, Walsh D, Kendler K. *Variants in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families*. Mol. Psychiatry 2004; 9: 962–967.
33. Syagailo Y, Stöber G, Grässle M, Reimer E, Knapp M, Jungkunz G, Okladnova O, Meyer J. *Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders*. Am. J. Med. Genet. 2001; 8, 105 (2): 168–171.
34. Heinz A, Smolka M. *The effects of catechol-O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks*. Rev. Neurosc. 2006; 17 (3): 359–367.
35. Minelli C, Thompson JR, Abrams KR i in. *How should we use information about HWE in the meta-analyses of genetic association studies?* Int. J. Epidemiol. 2008; 37: 136–146.
36. Hosking L, Lumsden S, Lewis K i in. *Detection of genotyping errors by Hardy-Weinberg equilibrium testing*. Eur. J. Hum. Genet. 2004; 12: 395–399.

Adres: Aneta Tylec  
Katedra i Zakład Biochemii  
i Biologii Molekularnej  
20-093 Lublin, ul. Chodźki 1

Otrzymano: 2.05.2009  
Zrecenzowano: 10.06.2009  
Otrzymano po poprawie: 30.07.2009  
Przyjęto do druku: 12.12.2009

