

## Funkcjonalny polimorfizm genów enzymów inaktywujących aminy biogenne a deficyty procesów poznawczych w schizofrenii paranoidalnej

### Functional polymorphism of genes inactivating biogenic amines and cognitive deficits in paranoid schizophrenia

Aneta Tylec<sup>1</sup>, Katarzyna Kucharska-Pietura<sup>2</sup>, Witold Jeleniewicz<sup>3</sup>,  
Marek Cybulski<sup>3</sup>, Andrzej Czernikiewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

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

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Stepulak

#### Summary

**Aim.** The aim of the work was to assess relationship between gene polymorphism of enzymes influencing dopaminergic-, serotonergic, and noradrenergic transfer and cognitive functioning of paranoid schizophrenic inpatients (ICD-10).

**Method.** The following methods have been used in the study: The Test of Everyday Attention (TEA) and The Visual Object and Space Perception Battery (VOSP), psychiatric scales (SAPS, SANS, BDI) and techniques of genetic engineering (PCR reaction, RFLP and VNTR techniques). Subject groups included 100 schizophrenic patients (57 male) and 50 healthy controls (20 male).

**Results.** The results revealed positive correlation between polymorphism of Val158Met-COMT and cognitive deficits in schizophrenic patients. No statistically significant relationship was elicited between gene polymorphism of Val158Met COMT and VNTR MAO-A in promoter area and schizophrenia onset. Allelic polymorphism of Val158Met COMT and VNTR MAO-A in promoter area did not differ between the subject groups. The patients with genotype Val/Val of polymorphism Val 158MetCOMT showed major cognitive deficits.

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

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

#### Wstęp

Prace badawcze analizujące geny enzymów: O-metylotransferazy katecholowej (*COMT*) i monoaminooksydazy typu A (*MAO-A*) wskazują na korelację pomiędzy

---

Praca powstała w ramach realizacji grantu naukowego KBN o numerze N N402 4562 38.

katabolizmem amin biogennych a patogenezą schizofrenii. Jednym z najczęściej badanych polimorfizmów w psychiatrii jest Val158Met *COMT*, chociaż zależność między dostępnością dopaminy a funkcjonowaniem mózgu, złożony mechanizm regulacji *COMT* i jego charakterystyczne locus na 22 chromosomie utrudniają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących roli *COMT* w schizofrenii [1]. Zgodnie z koncepcją neurorozwojową Murraya i Weinberga (1987) wiele czynników środowiskowych działających we wczesnym okresie rozwoju osobniczego i/lub ekspresja określonych genów prowadzą do zmian funkcjonowania dojrzewających układów neuroreceptorowych, które pogłębiają się w pierwszych dwóch dekadach życia.

Zaburzenia neurokognitywne dotyczą funkcji kognitywnych oraz ogólnego intelektualnego funkcjonowania. W badaniach molekularno-genetycznych w schizofrenii analizowanych jest wiele endofenotypów. Endofenotyp neurokognitywny zaliczany jest do najważniejszych predyktorów rozwoju schizofrenii. Zaburzenia neuropoznawcze obecne są przed pierwszym epizodem schizofrenii, ale także wśród zdrowych krewnych pacjentów ze schizofrenią. Wydają się stałe w trakcie trwania choroby i nie zależą od działania leków czy objawów procesu chorobowego [2].

Istnieją dowody wskazujące na obecność związku polimorfizmu V108/158M *COMT* z procesami poznawczymi w schizofrenii. Wyniki większości badań wskazują, że genotyp Met/Met predysponuje do uzyskiwania lepszych, a genotyp Val/Val – gorszych wyników w testach oceniających funkcje poznawcze [3, 4]. Stein i wsp. [5] wskazali, że obecność allele Val prawdopodobnie odgrywa większą rolę w procesach stymulujących do sprzeciwu (tzw. strategia żołnierza), a allele Met w procesach związanych z pamięcią i uwagą. W warunkach zwiększonego uwalniania dopaminy (np. w sytuacji stresu) osoby z allele Val mogą mieć zwiększoną transmisję dopaminergiczną i lepiej wykonywać zadania, w porównaniu z osobami z allele Met. Nolan i wsp. [6] oraz Doug i wsp. [7] zauważyli, że allele Met może wpływać na stabilność procesów poznawczych poprzez wzrost aktywności dopaminergicznej, ale jednocześnie ograniczać ich elastyczność. Istnieją różne poglądy wyjaśniające przyczyny rozbieżności wyników badań analizujących wpływ polimorfizmu Val158-Met *COMT* na funkcjonowanie poznawcze pacjentów ze schizofrenią. Krabbendam i wsp. [8] są zdania, iż obydwa allele wywierają jedynie pośredni wpływ na funkcje poznawcze poprzez interakcje z innymi genami znajdującymi się w pobliżu *COMT* (na 22 chromosomie znajduje się 47 genów). Nie wykazali znamienności statystycznej pomiędzy wykonaniem testu Flankera a polimorfizmem Val158Met *COMT*. Tsai i wsp. [9] wskazują, że przyczyną rozbieżności mogą być różnice etniczne oraz zastosowane metody badawcze. Inni badacze sugerują, że polimorfizm *COMT* bardziej wpływa na płynność aktywacji mózgu niż na wykonywanie testów neuropsychologicznych [10]. Innymi powodami różnic mogą być: mała siła statystyczna [9, 11], farmakoterapia czy różnice czułości testów oceniających funkcje kory przedczołowej [12, 13].

Dotychczasowe badania nie przyniosły jednoznacznych wyników wskazujących na udział *MAO-A* w patogenezie schizofrenii [14]. Można znaleźć prace wskazujące, że niska aktywność *MAO* jest czynnikiem predysponującym do schizofrenii [15, 16], a niski poziom *MAO-A* może wiązać się z różnymi formami zaburzeń zachowania [17].

## Material i metody

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę komisji bioetycznej. Wszystkie osoby uczestniczące w realizacji projektu wyraziły pisemną zgodę na badanie neuropsychologiczne i genetyczne.

W badaniach genetycznych pacjenci, u których zgodnie z kryteriami DSM-IV i ICD-10 rozpoznano schizofrenię paranoidalną, stanowili homogeną grupę ( $N = 100$ , w tym 43 kobiety i 57 mężczyzn). Chorzy byli polskiego pochodzenia, niespokrewnieni ze sobą. Badanie psychiatryczne przeprowadzono po co najmniej dwóch tygodniach hospitalizacji, tak, aby zapewnić stan częściowej lub pełnej remisji (obecność dyskretnych objawów pozytywnych i negatywnych, w stopniu umożliwiającym funkcjonowanie społeczne). Grupę kontrolną stanowiło 50 osób (30 kobiet i 20 mężczyzn) polskiego pochodzenia, niespokrewnionych ze sobą i z osobami z grupy badanej, zdrowych psychicznie i somatycznie, u których wykluczono: zmiany organiczne OUN (badanie psychiatryczne i średni wynik BDI w normie), zaburzenia wzroku i słuchu przy braku korekcji, obecność cech zespołu uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Do oceny stanu psychicznego zastosowano skale objawów pozytywnych (ang. Scale of Assessment of Positive Symptoms, SAPS) i negatywnych (ang. Scale of Assessment of Negative Symptoms, SANS) oraz inwentarz depresji Becka (ang. Beck Depression Inventory, BDI). Do oceny funkcjonowania poznawczego zastosowano następujące narzędzia badawcze: Test Codziennej Uwagi (ang. The Test of Everyday Attention, TEA) oraz Wzrokową Baterię do Oceny Percepcji Przedmiotów i Percepcji Przestrzennej (ang. The Visual Object and Space Perception Battery, VOSP).

TEA to pierwszy, standaryzowany test, dostarczający szerokiego spektrum informacji o poszczególnych funkcjach uwagi oraz sprawności słuchowo-werbalnej pamięci operacyjnej. Zadania testowe opracowane są w formie zabawy, dotyczą wybranych sytuacji z codziennego życia, pozwalają poznać funkcjonowanie społeczne badanych osób i ich radzenie sobie z codziennymi problemami [18]. W teście zastosowano trzy zadania: „szukanie na mapie”, „windę wzrokową” i „liczenie wind z czynnikiem rozpraszającym”. W zadaniu pierwszym osoba badana wyobraża sobie, że jest na wakacjach w Filadelfii. Szuka, a następnie zaznacza na mapie samochodowej jak największą liczbę określonych symboli (np. znaku noża i widelca czy stacji benzynowej) w ciągu dwóch minut. Punkty (liczba symboli) liczone są po jednej i po dwóch minutach, a surowe wyniki konwertowane do ekwiwalentów odpowiednich dla grupy wiekowej. W kolejnym zadaniu osoba badana wyobraża sobie, że porusza się windą. Liczy mijane (w górę lub dół) piętra i odpowiada na pytanie: na którym piętrze winda się zatrzymała? Zadanie to pozwala ocenić zdolność przerzutności uwagi oraz funkcje pamięci operacyjnej. Natomiast „liczenie wind z czynnikiem rozpraszającym” pozwoliło na ocenę funkcji słuchowej uwagi selektywnej i słuchowo-werbalnej pamięci operacyjnej. Zadanie polega na liczeniu odgłosów poruszającej się windy w obecności czynnika rozpraszającego (dystraktora) w tle [19].

Test VOSP pozwolił na ocenę percepcji obiektów na podstawie wykonania czterech zadań: testu niedokończonych liter, testu zarysów obiektów ożywionych (np. zwierząt) i nieożywionych (np. przedmiotów gospodarstwa domowego), testu wyboru obiektu

rzeczywistego spośród „nonsensownych” oraz testu serii rysunków – poddawanych ocenie – dwóch przedmiotów [20]. Natomiast oceny percepcji przestrzennej dokonano na podstawie wykonania kolejnych czterech zadań testu VOSP: liczenie kropek, ocena lokalizacji punktu, zlokalizowanie liczb oraz liczenie sześciąt [21].

Etapem wstępnym części genetycznej pracy było wyizolowanie kwasu DNA z leukocytów z zastosowaniem kitu komercyjnego (GenElute™ Blood Genomic DNA kit) zgodnie z załączonym protokołem. Następnie przeprowadzono amplifikację DNA za pomocą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR). Polimorfizm V158M *COMT* (GenBank, numer z26491.1, db SNP: rs 4680) analizowany był metodą polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (ang. restriction fragments length polymorphism, RFLP), a polimorfizmu *MAO-A* w obrębie promotora (GenBank, numer AJ004833) metodą polimorfizmu zmiennej liczby powtórzeń tandemowych (ang. variable number of tandem repeats, VNTR), według zmodyfikowanego protokołu opisanego przez Nortona i wsp. [22]. Następnie przeprowadzono elektroforezę w 2% agarozowym żelu, z zastosowaniem standardowego markera wielkości (barwienie bromkiem etydyny). W analizie polimorfizmów: V158M *COMT* uzyskano dwa produkty o wielkości: 114 par zasad (pz) i 105 pz, a *MAO-A* pięć produktów o wielkości: 241 pz, 271 pz, 286 pz, 301 pz i 331 pz.

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

Wyniki badanych grup uzyskały siłę statystyczną do obliczeń, co pozwoliło na przeprowadzenie ich analizy [23]. Częstość genotypów i alleli polimorfizmu *COMT* i *MAO-A* analizowano w badanych grupach, z uwzględnieniem podziału na podstawie płci (tabela 1, 2).

Tabela 1. 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 2. 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

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 genotypów do pozostałych trzech najczęściej występujących (3/3, 3/4, 4/4). Rozkład genotypów dla polimorfizmu *MAO-A* w rejonie promotora odbiegał od prawa Hardy’ego-Weinberga zarówno w grupie osób 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 wśród większej liczby 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 ( $p = 0,768$ ).

Korelację pomiędzy polimorfizmem Val158Met *COMT* a średnimi wartościami ocenianych zmiennych w grupie pacjentów przedstawiono w tabeli 3 – *na następnej stronie*.

Analiza wpływu polimorfizmu Val158Met *COMT* na wyniki badań neuropsychologicznych w grupie pacjentów wykazała dodatnią korelację pomiędzy występowaniem genotypu Met/Met a wynikami całościowego testu TEA oraz jego dwóch zadań – mapa (1 min), winda z elementem rozpraszającym, zadaniem oceniającym percepcję przestrzenną testu VOSP, latami edukacji, oraz pomiędzy genotypem Val/Val a wynikami SANS, BDI, długością trwania choroby, liczbą hospitalizacji, liczbą epizodów (tabela 4), a także ujemną korelację pomiędzy występowaniem genotypu Met/Met a liczbą hospitalizacji i wiekiem pacjentów, oraz genotypu Val/Val a wynikami całościowego testu TEA, jednego z zadań TEA – windy obrazkowej (poprawność), wiekiem pacjentów, latami edukacji (tabela 4 – *na stronie 3*).

Tabela 3. Polimorfizm Val158Met *COMT* a różnice średnich wartości ocenianych zmiennych w grupie pacjentów (N=100)

Genotyp	Oceniana zmienna	M±SD	p*
Val/Val	SANS	67,76 ± 22,85	<b>0,042</b>
Met/Val i Met/Met		56,66 ± 19,88	
Met/Met	TEA	32,53 ± 9,66	<b>0,009</b>
Met/Val i Val/Val		26,83 ± 11,27	
Val/Val		24,43 ± 10,51	
Met/Val i Met/Met	Mapa (1min)	29,67 ± 11,03	<b>0,021</b>
Met/Met		6,97 ± 2,31	
Met/Val i Val/Val	Winda z elementem rozpraszającym	5,36 ± 3,90	<b>0,018</b>
Met/Met		7,97 ± 2,89	
Met/Val i Val/Val	Winda obrazkowa (poprawność)	6,51 ± 2,33	<b>0,019</b>
Val/Val		6,38 ± 3,63	
Met/Val i Met/Met	Percepcja przestrzenna	7,96 ± 3,51	<b>0,031</b>
Met/Met		21,00 ± 5,51	
Met/Val i Val/Val	BDI	18,33 ± 5,53	<b>0,030</b>
Val/Val		21,33 ± 10,38	
Met/Val i Met/Met	Wiek pacjenta (lata)	15,54 ± 11,89	<b>0,025</b>
Met/Met		24,90 ± 8,09	
Met/Val i Val/Val	Lata edukacji	33,41 ± 14,96	<b>0,017</b>
Val/Val		39,52 ± 13,66	
Met/Val i Met/Met	Długość choroby (lata)	28,56 ± 12,98	<b>0,002</b>
Met/Met		13,20 ± 2,94	
Met/Val i Val/Val	Liczba epizodów	11,79 ± 2,53	<b>0,028</b>
Val/Val		11,12 ± 1,82	
Met/Val i Met/Met	Liczba hospitalizacji	12,5 ± 2,86	<b>0,032</b>
Val/Val		13,71 ± 9,97	
Met/Val i Met/Met	Rodzaj neuroleptyku (typowy versus atypowy)	7,25 ± 9,48	<b>0,006</b>
Val/Val		8,67 ± 5,25	
Met/Val i Met/Met	Liczba hospitalizacji	4,19 ± 4,61	<b>0,001</b>
Met/Met		2,70 ± 3,2	
Met/Val i Val/Val		5,83 ± 5,46	
Val/Val		8,52 ± 5,3	
Met/Val i Met/Met	Rodzaj neuroleptyku (typowy versus atypowy)	3,92 ± 4,60	<b>&lt; 0,001</b>
Val/Val		1,29 ± 0,46	
Met/Val i Met/Met		1,70 ± 0,46	<b>0,001</b>

p\* – istotność dwustronna U Manna–Whitneya

Tabela 4. Statystycznie istotne korelacje pomiędzy występowaniem homozygoty Met/Met i Val/Val polimorfizmu Val158Met *COMT* a ocenianymi zmiennymi w grupie pacjentów (N = 100)

Genotyp	R	p*	Oceniana zmienna	R	p*	Genotyp
Met/Met	0,266	0,008	TEA	-0,232	0,021	Val/Val
	0,237	0,018	Mapa (1min)			
			Winda obrazkowa (poprawność)	-0,217	0,030	
	0,236	0,018	Winda z elementem rozpraszającym			
	0,217	0,030	Percepcja przestrzenna			
			SANS	0,204	0,042	
			BDI	0,226	0,024	
	-0,241	0,016	Wiek pacjenta	-0,314	0,001	
	0,221	0,027	Lata edukacji	-0,216	0,031	
	-0,240	0,016	Liczba hospitalizacji	0,368	0,000	
			Długość choroby	0,279	0,005	
			Liczba epizodów	0,345	0,000	

R – współczynnik korelacji; p\* – test R Spearmana

Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem heterozygoty Val/Met *COMT* a ocenianymi zmiennymi w grupie pacjentów. W grupie kontrolnej stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy występowaniem genotypu Met/Met a wynikiem zadania windy obrazkowej w TEA (czas) ( $R = 0,403$ ;  $p = 0,004$ ) i latami edukacji ( $R = 0,383$ ;  $p = 0,006$ ), między obecnością genotypu Val/Val a wynikiem percepcji obiektów w VOSP ( $R = 0,37$ ;  $p = 0,008$ ) i BDI ( $R = 0,298$ ;  $p = 0,037$ ), oraz ujemną korelację pomiędzy występowaniem genotypu Met/Met a wynikiem całościowego testu VOSP ( $R = -0,313$ ;  $p = 0,027$ ) i jednego z jego zadań – percepcji obiektów ( $R = -0,378$ ;  $p = 0,007$ ).

Analiza korelacji między polimorfizmem VNTR *MAO-A* a testami neuropsychologicznymi w grupie pacjentów wykazała istnienie korelacji pomiędzy występowaniem genotypu 4/4 a wynikiem jednego z zadań testu TEA – windy z elementem rozpraszającym ( $R = 0,206$ ;  $p = 0,040$ ), a w grupie kontrolnej korelacje pomiędzy występowaniem genotypu 3/4 i 4/4 a wynikiem całościowego testu VOSP (3/4:  $R = 0,360$ ;  $p = 0,001$ ; 4/4:  $R = -0,341$ ;  $p = 0,015$ ), jego zadań – percepcji przestrzennej (3/4:  $R = 0,344$ ;  $p = 0,014$ ) i percepcji obiektów (4/4:  $R = -0,369$ ;  $p = 0,008$ ) oraz BDI (3/4:  $R = 0,292$ ;  $p = 0,042$ ; 4/4:  $R = -0,333$ ;  $p = 0,020$ ).

Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem genotypu 3/3 a ocenianymi zmiennymi w grupie pacjentów oraz w grupie kontrolnej, a także pomiędzy występowaniem genotypu 3/4 a ocenianymi zmiennymi w grupie pacjentów.

Analiza polimorfizmu Val158Met *COMT* w grupie kontrolnej pozwoliła na stwierdzenie obecności istotnych statystycznie różnic pomiędzy genotypem: Met/Met a latami edukacji ( $p = 0,007$ ) i percepcją obiektów ( $p = 0,008$ ); Met/Met+ a średnimi wartościami testu VOSP ( $p = 0,028$ ) i windą obrazkową (czas) ( $p = 0,005$ ); Val/Val a percepcją obiektów ( $p = 0,01$ ); Val/Val+ a BDI ( $p = 0,039$ ).



Badanie polimorfizmu VNTR *MAO-A* w grupie kontrolnej wykazało istotne statystycznie różnice pomiędzy genotypami: 3/4+ a BDI ( $p = 0,043$ ); 3/4- a percepcją przestrzenną ( $p = 0,016$ ) i VOSP ( $p = 0,012$ ); 4/4+ a percepcją obiektów i VOSP ( $p = 0,017$ ); 4/4- a BDI ( $p = 0,021$ ).

### Omówienie

Przeprowadzone przez nas badanie potwierdza hipotezę wpływu polimorfizmu Val158Met *COMT* na funkcjonowanie poznawcze obu analizowanych grup. Osoby-homozygoty Met/Met wykonywały istotnie lepiej testy oceniające selektywność, trwałość i przerzutność uwagi (test TEA i jego zadania: szukanie na mapie symboli w czasie jednej minuty oraz liczenie pięter poruszającej się windy z dystraktorem) oraz zadanie testu VOSP oceniające zdolność percepcji przestrzennej. Natomiast w obu badanych grupach osoby-homozygoty Val/Val uzyskały istotnie gorsze wyniki w testach oceniających funkcje uwagi (test TEA i jego zadanie z windą obrazkową). Wyniki badań sugerują, że posiadanie genotypu Met/Met może wiązać się z obecnością mniejszych deficytów kognitywnych w grupie pacjentów. Średnie wyniki wykonywanych zadań przez pacjentów z genotypem Met/Met były wyższe od tych, które osiągnęli pacjenci z genotypem Val/Val. W grupie kontrolnej osoby z genotypem Met/Met uzyskały istotnie gorsze wyniki w testach oceniających zdolność percepcji (test VOSP oraz zadanie dotyczące percepcji obiektów), a istotnie lepsze wyniki w teście badającym funkcje uwagi (zadanie testu TEA z windą obrazkową). Genotyp Val/Val predysponował do uzyskania istotnie lepszych wyników w zadaniu testu VOSP, oceniającym percepcję obiektów.

W literaturze przedmiotu badań znajdujemy liczne prace, w których analizowany jest związek polimorfizmu Val158Met *COMT* z wynikami testów oceniających funkcje poznawcze. Niektórzy autorzy wskazują na lepsze wykonanie testów przez osoby-homozygoty Met/Met [24], inni zaprzeczają obecności omawianej zależności [25, 26, 27].

Bilder i wsp. [11] stwierdzili korelację pomiędzy polimorfizmem *COMT* a szybkością przetwarzania informacji i sprawnością uwagi u chorych z przewlekłym procesem schizofrenicznym. Barnet i wsp. [4] przeprowadzili metaanalizę 12 badań pacjentów z zaburzeniem ze spektrum schizofrenii, z użyciem testu Wisconsin (WCST). Wynik tej metaanalizy wskazuje na lepsze wykonanie tego testu przez osoby zdrowe z genotypem Met/Met w porównaniu z osobami z genotypem Val/Val. Greenwood i wsp. [28] wykazali, że pacjenci o genotypie Val/Met osiągnęli gorsze wyniki w WCST niż homozygoty Val/Val czy Met/Met. Mężczyźni chorujący na schizofrenię z genotypem Val/Val uzyskali lepszy wynik w teście WCST-P (określa liczbę błędów perseweracyjnych), podczas gdy kobiety chorujące na schizofrenię osiągnęły gorsze wyniki w teście WCST-NP (określa liczbę błędów nieperseweracyjnych) [29]. W populacji osób zdrowych Rosa i wsp. [30] zaobserwowali mniejszą liczbę popełnianych błędów perseweracyjnych w teście WCST przez osoby-homozygoty Met-Met. Natomiast Solis-Ortiz i wsp. [31] badając zdrowe kobiety zauważyli korelację pomiędzy genotypem Val/Val a lepszym wykonaniem testów WCST i Stroopa. Obecność deficytów poznawczych u osób-homozygot Val/Val została potwierdzona w pracach innych autorów.



Wykonując test N-back osoby-homozygoty Val/Val uzyskiwały gorsze wyniki [3, 12]. Ehrlis i wsp. [32] do oceny funkcji poznawczych wykorzystali: Test Stroopa, Test Słownej Płynności i Test Łączenia Punktów (TMT). Ich badanie wykazało korelację pomiędzy występowaniem genotypu Met/Met u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii a lepszymi wynikami Testu Stroopa, w porównaniu z grupą pacjentów z genotypem Val/Met. Natomiast MacDonald i wsp. [33] nie znaleźli korelacji między polimorfizmem *COMT* a wynikami uzyskanymi w teście N-back, chociaż osoby-homozygoty Val/Val miały charakterystyczne deficyty w wykonaniu komputerowej wersji Testu Ciągłości Uwagi (AX-CPT). Goldberg i wsp. [12] nie wykazali wpływu polimorfizmu *COMT* na wykonanie testu CPT. Wyniki badań dowodzą, że test CPT może służyć rzetelniejszemu uzyskiwaniu endofenotypu schizofrenii w porównaniu z WCST [34]. Szöke i wsp. [35] nie wykazali zależności pomiędzy polimorfizmem Val158Met *COMT* a wykonaniem testów TMT i WCST.

Godną przedstawienia jest hipoteza dotycząca powiązania polimorfizmu *COMT* z klinicznymi wykładnikami procesu chorobowego. Niska aktywność *COMT*, wynikająca z niższej ekspresji mRNA odpowiedzialnego za powstawanie tego enzymu, może mieć znaczenie dla rokowania przebiegu choroby i skuteczności leczenia przeciwpsychotycznego [36]. Nasze wyniki pozwalają potwierdzić powyższą hipotezę. Genotyp Met/Met występował istotnie częściej u pacjentów lepiej wykształconych, lepiej współpracujących w procesie leczniczym, rzadziej hospitalizowanych, a przebieg ich choroby był łagodniejszy. Natomiast genotyp Val/Val występował istotnie częściej u młodszych pacjentów z większym nasileniem objawów negatywnych i depresyjnych, gorzej wykształconych, słabiej współpracujących w procesie leczniczym, cechujących się gorszym przebiegiem procesu schizofrenicznego oraz wyższym wskaźnikiem hospitalizacji. W grupie kontrolnej genotyp Met/Met występował u osób uczących się dłużej, a genotyp Val/Val częściej cechował osoby z bardziej nasilonymi objawami depresyjnymi. Pelayo-Terán i wsp. [37] wysunęli tezę, że obecność allele Val wpływa na fenotyp związany z gorszym rokowaniem przebiegu choroby. Pacjenci z genotypem Val/Val w porównaniu z nosicielami allele Met, charakteryzowali się znacząco wyższym poziomem wymiaru negatywnego skali SANS oraz wcześniejszym wiekiem zachorowania na schizofrenię. W literaturze przedmiotu badań ocenie poddawana jest hipoteza, że allele Met wiąże się z rozwojem symptomatologii psychotycznej. Van Winkel i wsp. [38] porównywali wyniki krótkiej psychiatrycznej skali oceny stanu psychicznego (ang. Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS) otrzymane w badaniu zdrowych krewnych pierwszego stopnia pacjentów z rozpoznaną schizofrenią, nosicieli allele Met, wynikami krewnych, którzy nie mieli tego allele. Badanie to potwierdziło, że allele Met może wiązać się z rozwojem psychopatologii w populacji ludzi z genetycznym czynnikiem predysponującym do rozwoju psychozy. Herken i Erdal [39] badali zależność między polimorfizmem *COMT* a psychopatologią schizofrenii. Zaobserwowali, że homozygoty Met/Met wykazują wyższą punktację w BPRS oraz są częściej hospitalizowane. Badanie Douga i wsp. [7] wskazało, że u nosicieli allele Met częściej występują ostre objawy psychotyczne w postaci omamów niż u nosicieli allele Val. Według Molero i wsp. [40] genotyp Val/Val wykazał zależność pomiędzy występowaniem ostrych objawów psychotycznych a gorszą odpowiedzią na leczenie

przeciwpyschotyczne. Nie znaleziono korelacji pomiędzy polimorfizmem Val158Met *COMT* a wynikami skali PANSS i ogólnego nasilenia choroby (ang. Clinical Global Impression Scale, CGI). Wyniki badania nie potwierdziły hipotezy dotyczącej powiązania polimorfizmu *COMT* z klinicznymi wykładnikami schizofrenii [41]. Tybura i wsp. [42] również nie stwierdzili powyższej zależności, analizując wskaźnik poprawy obliczony na podstawie punktacji w skali PANSS. Tsai i wsp. [43] nie wykazali istotnej statystycznie różnicy pomiędzy polimorfizmem *COMT* a wynikami BPRS, krótkiej skali oceny stanu psychicznego (ang. Mini-Mental State Examination, MMSE) oraz jednowymiarowej skali do oceny funkcjonowania społecznego i zawodowego (ang. Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS) w populacji chińskich pacjentów. Zauważono, iż osoby-heterozygoty w porównaniu z osobami-homozygotami charakteryzowały się późniejszym wiekiem zachorowania, choć różnica ta nie była istotna statystycznie.

Ciekawych informacji dostarczają prace analizujące korelacje pomiędzy wynikami badań genetycznych (polimorfizm Val158Met *COMT*), neuroobrazowych (fMRI) i neuropsychologicznych w przebiegu procesu schizofrenicznego. W badaniu przeprowadzonym przez Egana i wsp. [44] osoby-homozygoty Val/Val uzyskały gorsze wyniki testu WCST i zaobserwowano u nich większą aktywację neuronów w obrębie grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i zakrętu obręczy. Polleti i wsp. [45] wykazali u osób-homozygot Val/Val mniejszą aktywację neuronów oraz zmniejszenie objętości istoty szarej w obrębie przedniego zakrętu obręczy i górnego zakrętu skroniowego podczas gorszej poznawczej kontroli emocji w sytuacji stresowej. Tan i wsp. [46] u osób-homozygot Met/Met wykazali silniej zaznaczony hamujący wpływ na przekaznictwo pomiędzy korą przedczołową a prążkowiem w czasie wykonywania ćwiczenia oceniającego pamięć roboczą.

W literaturze przedmiotu badań można znaleźć nieliczne prace analizujące związek polimorfizmu *MAO-A* z funkcjonowaniem poznawczym chorych na schizofrenię. Przeprowadzone przez nas badanie miało innowacyjny charakter, choć nie zwiększyło w sposób znaczący wiedzy w tym zakresie. Genotyp 4/4 częściej występował u osób, które lepiej wykonały jedno z zadań testu TEA – liczenie piętér poruszającej się windy z dystraktorem, co wskazuje, że genotyp 4/4 predysponuje pacjentów do lepszej funkcji uwagi. W grupie kontrolnej stwierdzono częstsze występowanie genotypu 3/4 u osób, które lepiej wykonywały test VOSP i jego zadanie oceniające percepcję przestrzenną. Osoby te charakteryzowały się także mniej nasilonym obniżeniem nastroju. Natomiast osoby z genotypem 4/4 osiągały gorsze wyniki w teście VOSP i w jego zadaniu oceniającym percepcję obiektów. Osoby te miały bardziej obniżony nastrój. Wyniki naszych badań świadczą o wpływie polimorfizmu *MAO-A* w rejonie promotora na funkcje poznawcze i kliniczne funkcjonowanie osób zdrowych.

Polimorfizm *MAO-A* nie wiązał się z wynikiem uzyskiwanym w PANSS na żadnym etapie leczenia, co było zbieżne z wynikami w analizowanym polimorfizmie *COMT* [42]. Kirchheiner i wsp. [47] wykazali, że niska aktywność badanych enzymów nawet sześć razy zwiększała ryzyko niepowodzenia terapii. Potwierdza to związek pomiędzy synergistycznym działaniem genów a skutecznością terapii.

## Wnioski

1. Obecność allele Met wiąże się z lepszym funkcjonowaniem poznawczym oraz lżejszym przebiegiem procesu schizofrenicznego.
2. Genotyp 4/4 polimorfizmu *MAO-A* w rejonie wiąże się z lepszym funkcjonowaniem kognitywnym.
3. Różnorodność genetyczna polimorfizmu Val158Met *COMT* i *MAO-A* w rejonie promotora wydaje się mieć wpływ na funkcje poznawcze w grupie osób zdrowych.

### Функциональный полиморфизм генов инактивирующих биогенные амины и дефициты познавательных процессов при параноидальной шизофрении

#### Содержание

**Задание.** Заданием работы было исследование корреляции между полиморфизмом генов энзимов, влияющих на допаминэргическую передачу, также серотониническую и норадрэргическую и мнестическим процессом больных параноидальной шизофренией (ИЦД-10).

**Метод.** Основой научного-методологического метода составляли клинические шкалы тестов: Тест ежедневного внимания и Зрительная батарея для Оценки перцепции предметов и Пространственного окружения – нейропсихологического образца и психиатрические тесты (САПС, САНС, БДИ), а также техники молекулярной генетики (реакция ПЦР, техника РФЛП и ВНТР). В исследование вошло 100 пациентов, в том числе 43 женщины и 57 мужчин, 50 человек контрольной группы (30 женщин и 20 мужчин).

**Результаты.** Результаты проведенных исследований показали ассоциацию между полиморфизмом Val 158 Met COMT и познавательным дефицитом пациентов, леченных по поводу параноидальной шизофрении. Не найдено связи между распределением генотипа полиморфизма Val 15 Met COMT и ВНТР MO-A в районе promotora и появлением шизофрении. Распределение аллели полиморфизма Val 158 Met COMT и ВНТР MO-A в районе promotora не указывал на различия между исследованной и контрольной группами. Пациенты с генотипом Val158 (Val полиморфизма Val 158 Met COMT страдали большими дефицитами познания.

**Ключевые слова:** COMT, MAO-A, познавательные дефициты, шизофрения

### Funktioneller Gen - Polymorphismus der biogene Aminen inaktivierenden Enzyme und Defizite der kognitiven Prozesse in der paranoiden Schizophrenie

#### Zusammenfassung

**Ziel.** Die Studie hatte zum Ziel, die Korrelation zwischen dem genetischen Polymorphismus der Enzyme, die die dopaminerge, serotoninerge, noradrenerge Transmission beeinflussen, und zwischen der kognitiven Funktionsweise der Kranken an paranoide Schizophrenie zu untersuchen (ICD-10).

**Methode.** Die wissenschaftliche und methodologische Grundlage bildeten klinische Skalen: neuropsychologische – Aufmerksamkeitsdiagnostik mit dem TEA-Test (The Test of Everyday Attention, TEA) und Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (The Visual Object and Space Perception Battery, VOSP) und psychiatrische Skalen (SAPS, SANS, BDI) und auch Techniken der Molekulargenetik (PCR, RFLP und VNTR). An die Studie wurden 100 Patienten (43 Frauen und 57 Männer) und 50 Personen aus der Kontrollgruppe (30 Frauen und 20 Männer) eingeschlossen.

**Ergebnisse.** Die Ergebnisse unserer Studien wiesen eine Assoziation zwischen dem Val158Met COMT-Polymorphismus und den kognitiven Defiziten bei den Patienten nach, die an paranoide

Schizophrenie behandelt wurden. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der genotypischen Zerlegung des Val158Met COMT – und des VNTR MAO-A Polymorphismus in der Promotorregion und dem Erscheinen von Schizophrenie gefunden. Die Allelenzerlegung des Val158Met COMT und des VNTR MAO-A – Polymorphismus in der Promotorregion wies keine Unterschiede zwischen der untersuchten Gruppe und der Kontrollgruppe nach. Die Patienten mit dem Genotyp Val/Val des Val158Met COMT – Polymorphismus zeigten tiefere kognitive Defizite.

**Schlüsselwörter:** kognitive Defizite, Schizophrenie

### **Le polymorphisme fonctionnel des gènes des enzymes inactivant les amines biogéniques et les déficits cognitifs durant la schizophrénie paranoïde**

#### **Résumé**

**Objectif.** Analyser les corrélations du polymorphisme des gènes des enzymes influant sur le transfert dopaminergique, sérotoninergique, noradrénergique et du fonctionnement cognitif des patients souffrant de la schizophrénie paranoïde (ICD-10).

**Méthode.** Pour cette analyse on use des échelles cliniques neuropsychologiques et psychiatriques suivantes : The Teste of Everyday Attention -TEA, The Visual Object and Space Perception Battery –VOSP, SAPS, SANS, BDI ; on use aussi les techniques du génie génétique (réaction PCR, techniques RFLP et VNTR). Les groupes examinés se composent de : 100 patients (43 femmes, 57 hommes) et 50 personnes du groupe de contrôle (30 femmes, 20 hommes).

**Résultats.** On note la corrélation positive du polymorphisme Val158Met COMT et les déficits cognitifs des patients. La corrélation non valable statistiquement est notée du polymorphisme Val 158Met COMT et VNTR MAO-A dans la région du promoteur et de la schizophrénie. Les patients avec le génotype Val/Val du polymorphisme Val158Met COMT ont des déficits cognitifs plus graves.

**Mots clefs.** COMT, MAO-A, déficits cognitifs, schizophrénie

#### **Piśmiennictwo**

1. Williams H, Owen M, O'Donovan MC. *Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia?* Schizophr. Bull. 2007; 33 (3): 635–641.
2. Tylec A, Kucharska-Pietura K, Stryjecka-Zimmer M. *Endofenotypy w schizofrenii.* Post. Psychiatr. Neurol. 2008; 17 (3): 213–217.
3. Diaz-Asper C, Goldberg T, Kolachana B, Straub R, Egan M, Weinberger D. *Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: Effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls.* Biol. Psychiatry 2008; 63 (1): 72–79.
4. Barnett J, Jones P, Robbins T, Müller U. *Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: A meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls.* Molecular Psychiatry 2007; 12 (5): 502–509.
5. Stein D, Newman T, Savitz J, Ramesar R. *Warriors versus worriers: The role of COMT gene variants.* CNS Spectr. 2006; 11 (10): 745–748.
6. Nolan K, Bilder R, Lachman H, Volavka J. *Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility.* Am. J. Psychiatry 2004; 161 (2): 359–361.
7. Doug H, Baik S, Kyung J, Young S, Na C, Doo B, In K. *Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients.* NeuroRep. 2006; 17 (1): 95–99.
8. Krabbendam L, Isusi P, Galdos P, Echevarria E, Bilbao J, Martin-Pagola A, Papiol S, van Os J. *Associations between COMT Val158Met polymorphism and cognition: direct or indirect effects?* Europ. Psychiatry 2006; 21 (5): 338–342.

9. Tsai S, Yu Y, Chen T, Chen J, Liou Y, Chen M, Hong C. *Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and cognitive function in healthy females*. *Neurosc. Lett.* 2003; 338: 23–126.
10. Golimbet V, Gritsenko I, Alfimova M, Lebedev I, Lezheiko T, Abramova L, Kaleda V, Ebstein R. *Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives*. *World J. Biol. Psychiatry* 2006; 7 (4): 238–245.
11. Bilder R, Volavka J, Czobor P, Malhotra A, Kennedy J i in. *Neurocognitive correlates of the COMTVal (158)Met polymorphism in chronic schizophrenia*. *Biol. Psychiatry* 2002; 52: 701–707.
12. Goldberg T, Egan M, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T i in. *Executive subprocesses in working memory: Relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60 (9): 889–896.
13. Stefanis N, Van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I i in. *Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men*. *Biol. Psychiatry* 2004; 56: 510–515.
14. Tylec A, Stryjecka-Zimmer M, Kucharska-Pietura K. *Genetic polymorphism of a MAO in mental disorders*. *Psychiatr. Pol.* 2007; 41 (4): 485–493.
15. Kerage F, Bovier J, Tissot R. *The decrease of erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in depressed patients and its diagnostic significance*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; 76: 303–308.
16. Strous R, Bark N, Woerner M, Lachman H. *Lack of association of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia*. *Brief Rep. Biol. Psychiatry* 1997; 41: 493–495.
17. Volavka J. *Neurobiology of violence*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995.
18. Corcoran R, Mercer G, Frith C. *Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating „theory of mind” in people with schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 1995; 17 (1): 5–13.
19. Robertson I, Ward T, Ridgeway V, Nimmo-Smith I. *The structure of normal human attention: The Test of Everyday Attention*. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 1996; 2 (6): 525–534.
20. Whittaker J. *Face processing in schizophrenia: defining the deficit*. *Psychol. Med.* 2001; 31: 499–507.
21. Warrington E, James M. *A new test of object decision: 2D silhouettes featuring a minimal view*. *Cortex* 1991; 27 (3): 370–383.
22. Norton N, Kirov G, Zammit S, Jones G, Jones S i in. *Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: No evidence for association or epistasis*. *Am. J. Med. Gen. Neuropsychiatr. Gen.* 2002; 114 (5): 491–496.
23. Altman DG, Gore SM. *Statistics in practice*. London: British Medical Association; 1982.
24. Savitz J, Solms M, Ramesar R. *The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF*. *Genes Brain Behav.* 2006; 5: 311–328.
25. Krach S, Jansen A, Krug A, Markov V, Thimm M i in. *COMT genotype and its role on hippocampal-prefrontal regions in declarative memory*. *Neuroim.* 2010; 53: 978–984.
26. Schott BH, Seidenbecher CI, Fenker DB, Lauer CJ, Bunzeck N, Bernstein H i in. *The dopaminergic midbrain participates in human episodic memory formation: evidence from genetic imaging*. *J. Neurosc.* 2006; 26: 1407–1417.
27. Dennis NA, Need AC, LaBar KS, Waters-Metenier S, Cirulli ET, Kragel J i in. *COMT val108/158 met genotype affects neural but not cognitive processing in healthy individuals*. *Cerebr. Cortex* 2010; 20: 672–683.
28. Greenwood K, Hung CF, Tropeano M, McGuffin P, Wykes T. *No association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met polymorphism and cognitive improvement*



- following cognitive remediation therapy (CRT) in schizophrenia.* *Neurosc. Lett.* 2011; 496 (2): 65–69. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.075.
29. Rybakowski J, Borkowska A, Czerski P, Dmitrzak-Weglaz M, Skibińska M, Kapelski P, Hauser J. *Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET).* *Psychiatry Res.* 2006; 30, 143 (1): 13–19.
  30. Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, Zarzuela A, Serrano F, Martínez-Larrea A, Fañanas L. *New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis.* *Am. J. Psychiatry* 2004; 161 (6): 1110–1112.
  31. Solís-Ortiz S, Pérez-Luque E, Morado-Crespo L, Gutiérrez-Muñoz M. *Executive functions and selective attention are favored in middle-aged healthy women carriers of the Val/Val genotype of the catechol-O-methyltransferase gene: a behavioral genetic study.* *Behav. Brain Funct.* 2010; 29 (6): 67.
  32. Ehlig A, Reif A, Herrmann M, Lesch K, Fallgatter A. *Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders.* *Neuropsychopharmacol.* 2007; 32 (1): 162–170.
  33. MacDonald III A, Carter C, Flory J, Ferrell R, Manuck S. *COMT Val158Met and executive control: A test of the benefit of specific deficits to translational research.* *J. Abnorm. Psychol.* 2007; 116 (2): 306–312.
  34. Jeffrey S, Bedwell W, Kamath V, Baksh E. *Comparison of three computer-administered cognitive tasks as putative endophenotypes of schizophrenia.* *Schizophr. Res.* 2006; 88: 36–35.
  35. Szöke A, Schürhoff F, Méary A, Mathieu F, Chevalier F, Trandafir A, Alter C, Roy I, Bellivier F, Leboyer M. *Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first-degree relatives and controls.* *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2006; 141B (5): 504–512.
  36. Bray N, Buckland P, Williams N, Williams H, Norton N, Owen M, O'Donovan M. *A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain.* *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 152–161.
  37. Pelayo-Teran J, Crespo-Facorro B, Carrasco-Marín E, Pérez-Iglesias R, Mata I i in. *Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and clinical characteristics in first episode non-affective psychosis.* *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008; 147B (5): 550–556.
  38. Van Winkel R, Isusi P, Galdos P, Echevarria E, Bilbao J i in. *Evidence that the COMT Val158Met polymorphism moderates subclinical psychotic and affective symptoms in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia.* *Eur. Psychiatry* 2008; 23 (3): 219–222.
  39. Herken H, Erdal M. *Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis.* *Psychiatr. Genet.* 2001; 11 (2): 105–109.
  40. Molero P, Ortuño F, Zalacain M, Patiño-García A. *Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: Influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment.* *Pharmacogen. J.* 2007; 7 (6): 418–426.
  41. 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.
  42. 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.
  43. Tsai S, Hong C, Liao D, Lai I, Liou Y. *Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia.* *Neuropsychobiol.* 2004; 49 (4): 196–200.



44. Egan M, Goldberg T, Kolachana B, Callicott J, Mazzanti C i in. *Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia*. *Proceed. Nat. Acad. Sc.* 2001; 98 (12): 6917–6922.
45. Poletti S, Radaelli D, Cavallaro R, Bosia M, Lorenzi C i in. *Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype biases neural correlates of empathy and perceived personal distress in schizophrenia*. *Compr. Psychiatry* 2013; 54 (2): 181–186.
46. Tan H, Chen A, Kolachana B, Apud J, Mattay V i in. *Effective connectivity of AKT1-mediated dopaminergic working memory networks and pharmacogenetics of anti-dopaminergic treatment*. *Brain* 2012; 135 (5): 1436–1445.
47. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J i in. *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. *Mol. Psychiatry* 2004; 9 (5): 442–473.

Adres: Aneta Tylec  
Katedra i Klinika Psychiatrii  
Uniwersytetu Medycznego  
20-439 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 30.12.2011  
Zrecenzowano: 22.11.2012  
Otrzymano po poprawie: 13.01.2013  
Przyjęto do druku: 18.02.2013  
Adiustacja: L. Sz.