

Praca oryginalna
Original paper

AGNIESZKA PERMODA-OSIP¹, JANUSZ RYBAKOWSKI¹ALEKSANDRA SUWALSKA¹,
MONIKA DMITRZAK-WĘGLARZ², MARIA SKIBIŃSKA², PIOTR CZERSKI², JOANNA HAUSER²

**Polimorfizm genu katechol-O-metylotransferazy (COMT)
a działanie profilaktyczne litu w chorobie afektywnej
dwubiegunowej**

*Val/Met polymorphism of COMT and prophylactic effect of lithium
in bipolar affective illness*

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Cel. Celem badania była ocena związku polimorfizmu Val/Met genu COMT z chorobą afektywną dwubiegunową w grupie pacjentów leczonych profilaktycznie węglanem litu oraz analiza tego polimorfizmu u tych pacjentów w zależności od efektu profilaktycznego litu.

Materiał i metody. Badanie wykonano u 101 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (41 mężczyzn, 60 kobiet) leczonych litem przez co najmniej 5 lat (5-20 lat). Pacjenci byli podzieleni na trzy grupy w zależności od skuteczności profilaktycznego leczenia tym lekiem (ER – excellent responders, PR – partial responders, NR – lithium non responders). Grupa kontrolna składała się z 437 zdrowych osób (166 mężczyzn, 271 kobiet). Wszyscy pacjenci i osoby zdrowe byli genotypowani w zakresie polimorfizmu Val/Met genu COMT przy użyciu metody PCR.

Wyniki. Rozkład genotypów Met/Met, Val/Met i Val/Val genu COMT był istotnie różny wśród pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową istotnie częściej występowały homozygoty Met/Met, a istotnie rzadziej heterozygoty Val/Met. Rozkład genotypów nie był zgodny z prawem Hardy’ego-Weinberga. W grupie chorych leczonych litem obecność genotypu Met/Met była najczęstsza u osób z brakiem odpowiedzi (44%), a najrzadsza w grupie z bardzo dobrą reakcją (29%).

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują na różnicę w dystrybucji genotypów pomiędzy pacjentami z CHAD leczonymi litem a osobami zdrowymi. Przewaga homozygot Met/Met wśród pacjentów z CHAD może sugerować asocjację choroby afektywnej dwubiegunowej z tendencją do wyższej aktywności dopaminergicznej w korze przedczołowej. Stwierdzono również asocjację pomiędzy obecnością genotypu Met/Met i słabszą odpowiedzią na leczenie profilaktyczne litem.

SUMMARY

Objectives. The aim of this study was to assess a relation between Val/Met COMT polymorphism and bipolar affective illness in a group of lithium-treated patients and also an analysis of this polymorphism in these patients, in relation to lithium prophylaxis effects.

Methods. The study was performed on 101 patients with bipolar affective illness (41 male, 60 female) treated with lithium for at least 5 years (5-20 years). The patients were divided into three groups in respect to their response to prophylactic lithium administration (ER – excellent responders, PR – partial responders, NR – lithium non responders). The control group consisted of 437 healthy persons (166 male, 271 female). All patients and healthy subjects were genotyped for Val/Met COMT polymorphism using PCR method.

Results. The distribution of genotypes Met/Met, Val/Met, and Val/Val of COMT polymorphism was significantly different in bipolar patients treated lithium compared with control group. In bipolar illness group, significantly higher percentage of Met/Met homozygotes and significantly lower percentage of Val/Met heterozygotes appeared. Genotype distribution was not accordant to Hardy-Weinberg principle. In lithium-treated patients a presence of Met/Met genotype was the most frequent in the group of NR patients (44%) and the least frequent in ER group (29%).

Conclusions. The results obtained show a difference of genotype distribution between lithium-treated bipolar patients and healthy control subjects. The preponderance of Met/Met homozygotes in bipolar patients may suggest an association of bipolar affective illness with a tendency to higher dopaminergic activity in prefrontal cortex. A finding of the study was also an association between Met/Met genotype and poorer response to prophylactic lithium treatment.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, lit, katechol-O-metylotransferaza (COMT), polimorfizm Val108(158)Met

Key words: bipolar disorder, lithium, catechol-O-methyl transferase (COMT), polymorphism Val108(158)Met

WSTĘP

Układ dopaminergiczny ma znaczenie patogenezy w powstawaniu choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). W grupie pacjentów chorujących na depresję, jak również po próbie samobójczej, stwierdzono obniżenie poziomu kwasu homowaniloctowego (HVA), metabolitu dopaminy w płynie mózgoworodzeniowym (Willner i wsp. 1991). Również badania pośmiertne u osób, które popełniły samobójstwo, wykazały zmniejszoną zawartość dopaminy w mózgu, szczególnie w jądrze ogoniastym i jądrze półleżącym. Zmniejszony metabolizm dopaminy w okolicy głowy jądra ogoniastego wykazano w badaniu PET w fazie depresyjnej zarówno u pacjentów z chorobą afektywną jedno-, jak i dwubiegunową (Willner i wsp. 1991).

Podwyższony poziom HVA w płynie mózgoworodzeniowym stwierdzono u pacjentów w fazie manii (Willner i wsp. 1991). Za rolę układu dopaminergicznego w etiologii powstawania zaburzeń maniakałnych przemawiają również obserwacje Murphy i wsp., które wykazały możliwość powstawania zaburzeń maniakałnych pod wpływem zażywania substancji agonistycznych do dopaminy takich jak: amfetamina, bromokryptyna i L-DOPA (Murphy i wsp. 1971). Leki przeciwpsychotyczne, które są antagonistami dopaminy, są skuteczne w leczeniu stanów maniakałnych (Lammers i wsp. 2000).

Enzymem odpowiedzialnym za rozkład dopaminy w korze przedczołowej jest katechol-O-metylotransferaza (COMT). Znane są dwa izoenzymy COMT: cytoplazmatyczny (S-COMT) i błonowy (MB-COMT). W ludzkim mózgu 70% COMT stanowi izoforma błonowa, charakteryzująca się dodatkowym fragmentem składającym się z 50 aminokwasów w rejonie N-końca białka (Lundstrom i wsp. 1995). Dwa warianty katechol-O-metylotransferazy wynikają z występowania dwóch alternatywnych promotorów w genie kodującym COMT.

Gen COMT znajduje się na chromosomie 22 (22q11) i składa się z 6 eksonów (Grossman i wsp. 1992). Najczęściej badanym polimorfizmem czynnościowym COMT jest polimorfizm Val108(158)Met, polegający na transycji G na A w pozycji 158 formy błonowej enzymu i w pozycji 108 formy cytoplazma-

tycznej enzymu. Zamiana ta prowadzi do substytucji waliny (Val) metioniną (Met) (Lotta i wsp. 1995). Badania Kirova i wsp. (1998) wykazały, że wariant ten jest 3–4-krotnie mniej aktywny od wariantu z waliną. Powoduje to zwiększenie poziomu dopaminy w korze przedczołowej jako wynik mniejszej aktywności wariantu Met (Lachman i wsp. 1996). Według niektórych badaczy może to odpowiadać za lepszą czynność kory przedczołowej. Badacze amerykańscy zaobserwowali lepsze wyniki testów mierzących czynność kory przedczołowej u osób zdrowych i chorych na schizofrenię, którzy posiadali allel Met (Egan i wsp. 2001). Potwierdziły częściowo ten związek badania Malhotry i wsp. (2002), Peralta i Cuesta (2002) oraz Rybakowskiego i wsp. (2006).

Shifman i wsp. (2004) wykazali, że polimorfizmy genu katechol-O-metylotransferazy mogą wpływać na ryzyko wystąpienia chorób psychicznych, w tym choroby afektywnej dwubiegunowej i schizofrenii. Podobne obserwacje poczynili Funke i wsp. (2005), badając 4 polimorfizmy genu COMT w grupach obejmujących pacjentów cierpiących na zaburzenia psychiatryczne i afektywne. Wykazali oni, że różne warianty genu COMT predysponują do wystąpienia chorób psychicznych, w tym zaburzeń psychiatrycznych i afektywnych. Polimorfizm Val/Met genu COMT istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia podtypu choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz, wczesnego początku depresji oraz depresji wywołanej czynnikami stresowymi (Kirov i wsp. 1998, Massat i wsp. 2005, Mandelli i wsp. 2007).

Lekiem pierwszego rzutu w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej jest węglan litu – najstarszy i najlepiej poznany lek normotymiczny. W mechanizmie działania wskazuje się między innymi hamowanie czynności układu dopaminergicznego (Barnes i wsp. 1986, Carli i wsp. 1997). Mechanizmy te nie są do końca poznane. Wiemy, że lit moduluje działanie układu dopaminergicznego między innymi poprzez oddziaływanie na receptory D₂ (Ong i wsp. 2005).

Dotychczas pojawiła się jedna praca badająca związek pomiędzy polimorfizmem Val/Met genu COMT a skutecznością profilaktyczną litu. Badania Serretti i wsp. (2002) nie potwierdziły takiej asocjacji.

W niniejszej pracy podjęliśmy próbę badania asocjacji pomiędzy profilaktycznym działaniem węgla litu a polimorfizmem genu katechol-O-metylotransferazy (COMT) na grupie pacjentów szczegółowo scharakteryzowanych pod względem przebiegu choroby w trakcie stosowania litu.

MATERIAŁ I METODA

Pacjenci

Badaniem objęto 101 osób (60 kobiet, 41 mężczyzn) z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej, leczonych w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, z średnim wiekiem 52 lat (40-64 lat). Stężenie litu w surowicy krwi u tych pacjentów utrzymywało się pomiędzy 0,5-0,8 mmol/l. Czas leczenia węglanem litu wynosił nie mniej niż 5 lat (5-20 lat, średnio 15 lat).

Pacjentów podzielono na 3 grupy, w zależności od skuteczności profilaktycznego działania węgla litu:

1. Excellent lithium responders (ER) – pacjenci, u których nie wystąpiły epizody afektywne w trakcie pobierania litu.

2. Partial lithium responders (PR) – pacjenci, u których nastąpiła redukcja o 50% epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węgla litu.

3. Lithium non-responders (NR) – pacjenci, u których redukcja epizodów afektywnych była mniejsza niż 50% w trakcie pobierania litu w porównaniu z liczbą epizodów przed pobieraniem węgla litu.

Badania zostały zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Grupa kontrolna

Grupa kontrolna składała się z 437 zdrowych osób (166 kobiet, 271 mężczyzn) w średnim wieku 40 lat (19 – 52 lat). Osoby te rekrutowały się spośród studentów medycyny, pracowników naukowych UM w Poznaniu oraz honorowych dawców krwi. Osoby te nie były szczegółowo badane psychiatrycznie.

Genotypowanie

Polimorfizm Val108(158)Met genu COMT analizowano metodą PCR – RFLP. Amplifikację polimorficznego fragmentu eksonu 4 genu COMT wykonano przy użyciu starterów opisanych przez Li i wsp. (1996). Reakcję PCR przeprowadzono w mieszaninie reakcyjnej o objętości 25 μ l, która zawierała: 250 ng genomowego DNA, 0,5 μ M startery, 200 μ M dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl, 50 mM KCl, 0,08%

NP40, 0,5 U polimerazy Taq. Zastosowano następujący profil termiczny reakcji PCR: wstępna denaturacja przez 3 min. w 95°C; 35 cykli obejmujących: 30 s w 94°C, 30 s w 55°C, 30 s w 72°C; końcowa elongacja – 5 min. w 72°C. Uzyskany produkt PCR o długości 217 pz poddano przez noc analizie restrykcyjnej w temp. 37°C, użyto 8 μ l produktu PCR, w całkowitej objętości mieszaniny restrykcyjnej wynoszącej 12 μ l, przy użyciu 1,75U enzymu Hsp92 II – izoschizomeru enzymu Nla III, z zastosowaniem buforu K. Ze względu na obecność soli w produkcie PCR, użyto połowy ilości buforu K zalecanej przez producenta (w stężeniu docelowym 0,5x) aby poprawić wydajność trawienia restrykcyjnego. Produkt PCR poddany analizie restrykcyjnej rozdzielono w 3,25% żelu agarozowym z bromkiem etydyny w stężeniu docelowym 0,25 μ g/ml żelu. Genotypy określono na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego. W przypadku allelu Met stwierdzano fragmenty DNA o wielkości 96 i 40 par zasad, a dla allelu Val fragment DNA o wielkości 136 par zasad; dodatkowo zawsze obecny był fragment o wielkości 81 par zasad – pochodzący z niepolimorficznego miejsca restrykcyjnego obecnego w amplifikowanym odcinku DNA.

Analiza statystyczna

Analizę zmiennych prowadzono przy zastosowaniu testów χ^2 . Komputerowy program SPSS (wersja 10) był użyty do przetwarzania analiz statystycznych.

Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga analizowano przy użyciu programu „Utility Programs For Analysis Of Genetic Linkage”.

WYNIKI

Wśród badanych pacjentów znajdowały się 24 osoby z bardzo dobrą reakcją na lit (23,8%), 13 kobiet i 11 mężczyzn, 52 osoby z częściową reakcją na lit (51,5%), 33 kobiety i 19 mężczyzn i 25 osób bez reakcji na profilaktyczne działanie litu (24,7%), 14 kobiet i 11 mężczyzn. W każdej z grup występowały w rodzinie choroby psychiczne (41% – ER, 53 – PR i 37,5% – NR). Średnia wieku rozpoczęcia choroby i czas leczenia litem we wszystkich grupach był podobny. W tabeli 1. przedstawiono charakterystykę kliniczną badanej grupy pacjentów. Wśród genotypów pacjentów stwierdziliśmy wyraźne odstępstwo od prawa Hardy'ego-Weinberga (H-W) ($p=0,002$).

W tabeli 2. przedstawiono porównanie całej grupy pacjentów z grupą kontrolną. Wśród chorych stwierdziliśmy częstsze występowanie homozygot Met/Met,

Tabela 1. Kliniczna charakterystyka grup pacjentów

	Ogółem	ER	PR	NR
	n = 101	n = 24	n = 52	n = 25
Wiek	52.7±11.9	57.8±14.2	53.2±12.2	54.1±8.4
Płeć [M:K]	41:60	11:13	19:33	11:14
Choroby psychiczne w rodzinie N (%)	41 (46,6%)	11 (40,7%)	24 (53,3%)	6 (37,5%)
Wiek rozpoczęcia choroby lata [±SD]	31.5±10.7	33.0±11.6	31.1±10.9	30.1±8.5
Trwanie choroby przed litem lata [±SD]	7.4±7.4	9.7±9.6	5.6±5.9	8.7±6.0
Czas leczenia litem lata [±SD]	15±7	14.0±7.1	15.3±7.9	13.8±5.8
Liczba epizodów afektywnych przed wprowadzeniem litu [±SD]	6.2±4.1	7.0±3.6	6.0±4.5	5.8±3.9
Liczba epizodów afektywnych po wprowadzeniu litu [±SD]	3.3±3.9	0	3.5±2.7	8.2±4.8

Tabela 2. Porównanie liczebności genotypów polimorfizmu Val108/158Met genu COMT w grupie pacjentów w stosunku do grupy kontrolnej

	Genotypy			Allele	
	COMT Met/Met	COMT Val/Met	COMT Val/Val	Met	Val
Grupa kontrolna	107 (24,5%)	230 (52,6%)	100 (22,9%)	444 (51%)	430 (49%)
Pacjenci	38 (37,6%)	35 (34,7%)	28 (27,7%)	111 (55%)	91 (45%)

Istotność pomiędzy pacjentami dwubiegunowymi i grupą kontrolną: $\chi^2 = 11,445$, $df = 2$, $p = 0,003$ dla genotypów i $p = 0,310$ dla alleli

Tabela 3. Rozkład genotypów i alleli genu COMT u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

	Genotypy			Allele	
	COMT Met/Met	COMT Val/Met	COMT Val/Val	Met	Val
ER	7 (29,2%)	11 (45,8%)	6 (25%)	25 (52%)	23 (48%)
PR	20 (38,5%)	18 (34,6%)	14 (26,9%)	58 (56%)	46 (44%)
NR	11 (44%)	6 (24%)	8 (32%)	28 (56%)	22 (44%)

ER – excellent lithium responders, PR – partial lithium responders, NR – lithium non-responders

ER vs grupa kontrolna: $p = 0,779$ dla genotypów; $p = 0,880$ dla alleli

PR vs grupa kontrolna: $p = 0,033$ dla genotypów; $p = 0,352$ dla alleli

NR vs grupa kontrolna: $p = 0,017$ dla genotypów; $p = 0,561$ dla alleli

ER+PR vs grupa kontrolna: $p = 0,049$ dla genotypów; $p = 0,429$ dla alleli

PR+NR vs grupa kontrolna: $p = 0,001$ dla genotypów; $p = 0,257$ dla alleli

a rzadsze genotypu Val/Met w porównaniu z osobami zdrowymi. Porównując genotypy pacjentów z grupą kontrolną, wykazano znamiennej statystycznie różnicę ($p=0,003$), nie wykazano zaś takiej korelacji z allelami ($p=0,310$).

W tabeli 3. przedstawiono porównanie rozkładu genotypów i alleli genu COMT u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w zależności od reakcji na lit.

Porównując genotypy poszczególnych grup pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit z grupą kontrolną, wykazano statystyczną istotność w grupach z częściową reakcją na lit ($p=0.033$) oraz jej brakiem ($p=0.017$). U osób z gorszą reakcją na lit (PR+NR) znamiennej częściej występował genotyp Met/Met ($p=0.001$).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki naszych badań wykazały znaczące różnice w występowaniu genotypów genu COMT pomiędzy pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem a grupą kontrolną. W badanej grupie istotnie częściej występował genotyp Met/Met. Wynik jest zgodny z badaniami, które przeprowadzili Mynett-Johnson i wsp. (1998), Papolos i wsp. (1998), Kirov i wsp. (1998), Li i wsp. (1997) oraz Craddock i wsp. (2001), których to wyniki wykazały asocjację między chorobą afektywną dwubiegunową a allelem Met genu COMT. Badania Massat i wsp. (2005) oraz Shifman i wsp. (2004) wykazały korelację pomiędzy allelem Val a CHAD. Przewaga allelu Met w badanej grupie może sugerować zależność pomiędzy CHAD a tendencją do wzmożonej aktywności układu dopaminergicznego w korze przedczołowej (Kirov i wsp. 1999). Efekt ten jest związany z mniejszą aktywnością wariantu COMT zawierającego metioninę, powodując zmniejszenie rozkładu dopaminy.

Wykazaliśmy również, że posiadanie przez pacjentów genotypu Met/Met wiązało się z gorszą odpowiedzią na profilaktyczne leczenie litem. Genotyp Met/Met jest związany z lepszą sprawnością funkcji poznawczych kory przedczołowej. Podobną zależność wykazaliśmy w poprzednim badaniu polimorfizmu Val66Met genu BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), że gorszy efekt profilaktyki węglanem litu uzyskali chorzy z allelem Val, który łączy się z lepszą aktywnością kory przedczołowej (Rybakowski i wsp. 2005). W związku z tym lit może działać lepiej u osób z pierwotną, „genetyczną” predyspozycją do słabszych funkcji poznawczych.

WNIOSKI

1. Stwierdzono asocjację pomiędzy chorobą afektywną dwubiegunową a polimorfizmem Val108(158)Met genu COMT. Znamienne częściej występował genotyp Met/Met, a rzadziej Val/Met w porównaniu z osobami zdrowymi.

2. Stwierdzono asocjację pomiędzy skutecznością profilaktyczną litu wśród pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową a polimorfizmem Val108(158)Met genu COMT. Genotyp Met/Met genu COMT istotnie częściej występował wśród pacjentów ze słabszą reakcją na leczenie profilaktyczne litem.

3. Ograniczeniem wyników badania było odstępstwo od prawa Hardy'ego-Weinbera w grupie pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem.

Praca wykonana w ramach grantu KBN: 6P05B 012 26, 2P05B 044 30.

PIŚMIENNICTWO

- Barnes JC, Costall B, Domeney AM, Naylor RJ. Lithium and bupropion antagonise the phasic changes in locomotor activity caused by dopamine infused into the rat nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 89(3): 311-316.
- Carli M, Morissette M, Hébert C, Di Paolo T, Reader TA. Effects of a chronic lithium treatment on central dopamine neurotransmitters. *Biochem Pharmacol* 1997; 54(3): 391-397.
- Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 284-298.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE i wsp. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(12): 6917-6922.
- Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T i wsp. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct* 2005; 1:19.
- Grossman M, Emmanuel B, Budarf M. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene. *Genomics* 1992; 12: 822-825.
- Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kung'u H i wsp. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3(4): 342-345.
- Kirov G, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen M. Family-based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. *Mol Psychiatry* 1999; 4(6): 558-565.
- Lachman H, Papolos D, Saito T, Yu Y, Szumlanski C, Weinshilboum R. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250.
- Lammers H, Diaz J, Schwartz J, Sokoloff P. Selective increase of dopamine D3 receptor gene expression as a common effect of chronic antidepressant treatments. *Mol Psych* 2000; 5: 378-388.
- Li T, Vallada H, Curtis D, Arranz M, Xu K, Cai G i wsp. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* 1997; 7:349-353.
- Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I. Kinetics of human soluble and membranebound catechol-O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochem* 1995; 34: 4202-4210.
- Lundstrom K, Tenhunen J, Tilgmann C, Karhunen T, Panula P, Ulmanen I. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1251: 1-10.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 652-654.
- Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10(4): 437-447.
- Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W i wsp. Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Mol Psychiatry* 2005; 10(6): 598-605.

17. Murphy D, Brodie H, Goodwin F, Bunney W Jr. Regular induction of hypomania by L-dopa in "bipolar" manic-depressive patients. *Nature* 1971; 229(5280): 135-136.
18. Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P. Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 221-225.
19. Ong JC, Brody SA, Large CH, Geyer MA. An investigation of the efficacy of mood stabilizers in rodent models of prepulse inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315(3): 1163-1171.
20. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 346-349.
21. Peralta V, Cuesta M. Can schizophrenia be diagnosed in the initial prodromal phase? *Arch Gen Psychiatry* 2002.
22. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38(4): 166-170.
23. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Węglarz M, Skibinska M, Kapelski P i wsp. Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res* 2006; 143(1): 13-9.
24. Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Mandelli L, Pirovano A, Smeraldi E. Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: analysis of COMT, MAO-A, and Gbeta3 variants. *Am J Med Genet*. 2002; 114(4): 370-379.
25. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté A, Weizman A, Reznik I i wsp. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128(1): 61-64.
26. Willner P, Muscat R, Papp M. Dopamine, depression and antidepressant drugs. W: *The mesolimbic dopamine system-from motivation to action*. Willner P, Scheel-Kruger J eds, Chichester, New York; John Wiley and Sons, 1991; 387-410.

Adres korespondencyjny:
Agnieszka Permoda-Osip
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (061) 8475087, fax (061) 8480392
e-mail: a.a.p@wp.pl
