

Janusz Rybakowski

Farmakogenomika – nowe podejście do farmakoterapii zaburzeń psychicznych

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Farmakogenomika jest nową dziedziną wiedzy posługującą się informacjami z zakresu genetyki molekularnej dla przewidywania wyników leczenia farmakologicznego, tj. skuteczności terapeutycznej i wystąpienia objawów niepożądanych. W pracy przedstawiono dotychczasowe wyniki badań nad farmakogenomiką leków neuroleptycznych, przeciwdepresyjnych i normotymicznych.

Summary

Pharmacogenomics is a new scientific discipline utilizing molecular genetic information to predict outcome of drug treatment, i.e. therapeutic efficacy and side effects. The article reviews the results of studies concerning the pharmacogenomics of neuroleptic, antidepressant and mood-normalizing drugs.

Farmakogenomika jako nowa dziedzina wiedzy

Farmakogenomika jest jedną z najmłodszych gałęzi wiedzy, stanowiącą pochodną rozwoju genetyki molekularnej. Farmakogenomikę można zdefiniować jako dziedzinę nauki posługującą się informacjami uzyskanymi z badań genetyczno-molekularnych przy użyciu DNA dla przewidywania wyników leczenia farmakologicznego, a więc skuteczności klinicznej danego leku i wystąpienia objawów niepożądanych w trakcie jego stosowania. W odniesieniu do psychiatrii, gdzie notujemy wielki rozwój farmakoterapii, farmakogenomika może wkrótce stać się ważnym elementem wiedzy związanej z postępowaniem w leczeniu chorób i zaburzeń psychicznych.

Droga do badań farmakogenomicznych rozpoczyna się poprzez zrozumienie farmakologicznych mechanizmów działania danego leku w określonej chorobie. Następnym etapem jest identyfikacja tzw. genu kandydującego związanego z danym mechanizmem farmakologicznym (np. w przypadku zaburzeń psychicznych receptorem danego neuroprzekaźnika mózgowego). Obecne badania genetyki molekularnej pozwalają na określenie wariantów (polimorfizmów) danego genu i ich oznaczanie. Dysponując możliwością określania polimorfizmu danego genu wykonuje się badania kliniczne oceniające związek polimorfizmu genu ze skutecznością kliniczną działania danego leku lub/i objawami ubocznymi (Pickar i Rubinow, 2001).

W niniejszym przeglądzie przedstawione zostaną dotychczasowe wyniki badań nad farmakogenomiką leków stosowanych w schizofrenii i chorobach afektywnych

(leków neuroleptycznych, przeciwdepresyjnych i normotymicznych). Główną metodyką genetyczno-molekularną stosowaną w tych badaniach jest metoda określania asocjacji z genem kandydującym.

Należy dodać, że również w badaniach farmakokinetyki leków, w tym leków psychotropowych, istnieje obecnie możliwość zastosowania metod genetyczno-molekularnych, zwłaszcza w odniesieniu do genów kodujących enzymy układu cytochromu P-450 metabolizujące leki psychotropowe. Tematyka ta nie będzie omawiana w niniejszym artykule.

Farmakogenomika schizofrenii

Neurobiologiczne hipotezy patogenetyczne schizofrenii, mające bezpośrednie odniesienie do badań farmakogenomicznych w tej chorobie, obejmują w zasadzie dwie koncepcje: dopaminową i serotoninową, zakładające znaczenie patogenetyczne neuroprzekaznictwa dopaminergicznego i/lub serotoninergicznego. Inne neurobiologiczne hipotezy schizofrenii, takie jak koncepcja „glutaminergiczna”, „błonowa” czy immunologiczna nie wiążą się w istotny sposób z obecnymi metodami farmakoterapii schizofrenii.

Podstawową grupą leków stosowanych w terapii schizofrenii są leki neuroleptyczne. Koncepcja dopaminergiczna schizofrenii stanowi w prostej linii pochodną odkrycia farmakologicznego mechanizmu działania leków neuroleptycznych (Carlsson i Lindqvist, 1963). Dalsze badania farmakologiczne wskazały na związek między przeciwpsychotycznym działaniem neuroleptyków z ich blokującym wpływem na receptory dopaminergiczne D2 (Seeman, 1980). Począwszy od lat 80. koncepcje neurobiologiczne schizofrenii, dotyczące roli układu dopaminergicznego, poszerzone zostały o hipotezę deficytu dopaminergicznego w płacie czołowym odgrywającego rolę w patomechanizmie objawów tzw. negatywnych (ubytkowych) w tej chorobie i możliwości wpływu terapeutycznego na ten deficyt przez stosowanie niektórych leków neuroleptycznych (Lecrubier i Douillet, 1983).

Koncepcja serotoninowa schizofrenii ma również „farmakogeny” rodowód, ponieważ wywodzi się z obserwacji wskazujących na udział układu serotoninergicznego w mechanizmie działania środków halucynogennych (Wooley i Shaw, 1954). W latach 80. wykazano, że wpływ na układ serotoninergiczny, w szczególności blokowanie receptorów serotoninergicznych, typu 5HT₂ odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania klozapiny (Meltzer, 1989). Później efekt ten potwierdzono w odniesieniu do innych tzw. atypowych leków neuroleptycznych, m.in. risperidonu i olanzapiny.

Badania genetyczno-molekularne wykonane w latach 90. u chorych na schizofrenię częściowo tylko potwierdzają założenia hipotez dopaminowej i serotoninowej. Spośród genów związanych z układem dopaminergicznym związek ze schizofrenią w dwóch metaanalizach przeprowadzonych na kilkudziesięciu grupie chorych wykazano tylko w odniesieniu do polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego D3 (Dubertret i in., 1998; Williams i in., 1998). Ocena genów układu

serotonergicznego wskazuje na możliwość asocjacji występowania schizofrenii z polimorfizmem genu receptora serotonergicznego 5HT_{2A}, co stwierdzono również w badaniu o charakterze metaanalizy (Williams i in., 1996). Badania innych genów tego układu ujawniły związek między objawami psychiatrycznymi schizofrenii a polimorfizmem genu transportera serotoniny (5HTT) (Mallhotra i in., 1998a; Hranilovic i in., 2000).

Ostatnie badania farmakogenomiczne dotyczące znaczenia genu receptora dopaminergicznego D₂ (DRD₂) w działaniu neuroleptyków wskazują na możliwość związku polimorfizmu Taq I tego genu ze skutecznością kliniczną standardowego leku neuroleptycznego – haloperidolu, będącego silnym i dość selektywnym antagonistą tego receptora (Schäfer i in., 2001). Uprzednio nie wykazano takiej zależności w odniesieniu do klozapiny, pierwszego atypowego leku neuroleptycznego o działaniu wieloreceptorowym, o słabszym działaniu na receptor D₂ niż haloperidol, z polimorfizmem genu DRD₂ w regionie promotorowym (Arranz i in., 1998a).

Badania farmakogenomiczne genu receptora dopaminergicznego D₃ (DRD₃) przyniosły szereg doniesień wskazujących na asocjację między polimorfizmem tego genu a występowaniem zaburzeń ruchowych po stosowaniu typowych leków neuroleptycznych. W szeregu prac wykazano, że allel 2 polimorfizmu Ser9Gly receptora DRD₃ występuje istotnie częściej u chorych z objawami akatyzy i późnych dyskinez poneuroleptycznych (Steen i in., 1997; Basile i in., 1999; Segman i in., 1999; Eichhammer i in. 2000; Rietschel i in., 2000). Ostatnia metaanaliza tego zagadnienia obejmująca 780 pacjentów została przedstawiona przez Lerera i in. (2001). Wykonano również szereg badań dotyczących związku między polimorfizmem genu DRD₃, a skutecznością terapeutyczną klozapiny, które przyniosły wyniki niejednoznaczne (Shaikh i in., 1996; Malhotra i in., 1998b; Scharfetter i in., 1999). Ostatnie badanie powyższej asocjacji ze skutecznością leczenia olanzapiną wskazuje na lepsze wyniki takiej terapii u osób, u których częściej występuje allel glicynowy (Staddon i in., 2001), podobnie jak w pracy Scharfettera i in. (1999) dotyczącej klozapiny.

Gen receptora dopaminergicznego D₄ (DRD₄) był pierwszym genem kandydującym, w odniesieniu do którego wykonano badania asocjacji ze skutecznością działania klozapiny. Wynika to z faktu, że klozapina w testach farmakologicznych wykazuje znacznie większe powinowactwo do tego receptora, niż do receptora D₂. Wyniki dotychczasowych prac nie potwierdziły jednak związku między polimorfizmem tego genu, a skutecznością działania klozapiny (Rao i in., 1994; Shaikh i in., 1995; Rietschel i in., 1996). W jednym z badań wykazano natomiast zależność między powyższym polimorfizmem, a skutecznością działania typowych leków neuroleptycznych, szczególnie u mężczyzn chorych na schizofrenię (Hwu i in., 1998). Nie zostało to jednak ostatnio potwierdzone przez autorów niemieckich, którzy wykonali badania na kilkakrotnie większej grupie chorych (Kaiser i in., 2000).

W kontekście serotoninowej hipotezy schizofrenii na uwagę zasługują wyniki prac nad zależnością między polimorfizmem receptora serotonergicznego 5HT₂, a skutecznością kliniczną typowych i atypowych leków neuroleptycznych.

W jedynej pracy dotyczącej typowych leków neuroleptycznych Joobert i in. (1999) wykazali słabą asocjację (na poziomie trendu statystycznego) między polimorfizmem T102C genu receptora 5HT_{2A} a skutecznością tych leków u mężczyzn chorych na schizofrenię. Natomiast większość z przeprowadzonych w tym zakresie badań dotyczących kłozapiny przemawia za tym, że istnieje związek między różnymi polimorfizmami genu a skutecznością tego leku (Arranz i in., 1998b, Masellis i in., 1998). Wyniki metaanalizy, którą przeprowadzili Arranz i in. (1998c) w grupie ponad 700 chorych leczonych kłozapiną wskazują, że dwa polimorfizmy tego genu wykazują asocjację z efektem terapeutycznym kłozapiny.

Zarówno kłozapina, jak i olanzapina wykazują w badaniach farmakologicznych znaczne powinowactwo do receptora 5HT_{2C}, co wiąże się m. in. z niektórymi objawami ubocznymi tych leków. W badaniach farmakogenomicznych polimorfizmu Cys23Ser genu tego receptora tylko w jednym z nich uzyskano pozytywną asocjację ze skutecznością kłozapiny (Sodhi i in., 1995), podczas gdy inne prace dały wyniki negatywne (, Malhotra i in., 1996; Rietschel i in. 1997; Masellis i in., 1998; Lai i in., 2000). Badano również możliwość roli polimorfizmu genetycznego innych receptorów serotonergicznym (5HT₃, 5HT₅, 5HT₆, 5HT₇) oraz transportera serotoniny (5HTT) w determinacji wyniku leczenia kłozapiną lub olanzapiną i w przeważającej większości uzyskano wyniki negatywne (Yu i in., 1999; Birkett i in., 2000, Tsai i in. 2000; Dempster i in., 2001).

Istotnym czynnikiem związanym ze stosowaniem kłozapiny jest jej potencjalne toksyczne działanie na układ krwiotwórczy i ewentualne ryzyko wystąpienia neutropenii i agranulocytozy. W patomechanizmie takiego działania odgrywają prawdopodobnie rolę czynniki immunologiczne. W ostatnich latach stwierdzono, że istnieje związek między obecnością niektórych antygenów układu zgodności tkankowej HLA a ryzykiem występowania agranulocytozy w trakcie leczenia kłozapiną. Badacze izraelscy wykazali, że w ich populacji obecność antygeny B38 zwiększa ryzyko wystąpienia agranulocytozy (Valevski i in., 1998). Ostatnio autorzy fińscy stwierdzili, że obecność antygeny A1 jest związana zarówno z korzystnym wynikiem leczenia kłozapiną w lekoopornej schizofrenii, jak również z mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu krwiotwórczego (Lahdelma i in., 2001).

Jak widać z przytoczonego przeglądu, znaczna część badań farmakogenomicznych w schizofrenii dotyczy leczenia kłozapiną. Dotychczasowe wyniki w tym zakresie zdają się wskazywać na kilka czynników genetycznych związanych z prawdopodobieństwem uzyskania danego efektu klinicznego i wystąpienia niektórych objawów ubocznych w przebiegu terapii tym lekiem. Możliwe są jednak podejścia bardziej skomplikowane, np. uwzględniające jednocześnie wiele czynników genetyczno-molekularnych. Ostatnio Arranz i in. (2000) badali 19 polimorfizmów genów różnych receptorów neuroprzekaznikowych w kontekście skuteczności działania kłozapiny. Okazało się, że łączne uwzględnienie sześciu z nich (2 polimorfizmy genu 5HT_{2A}, 2 polimorfizmy 5HT_{2C}, polimorfizm 5HTT oraz polimorfizm genu receptora histaminowego H₂) pozwalało na przewidywanie efektu leczenia kłozapiną z prawdopodobieństwem 77%. Ostatnio podobną próbę

podjęto w odniesieniu do olanzapiny, gdzie kombinacja polimorfizmów genów receptorów 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₆, D₃ oraz 5HTT dała podobny poziom pre-dykcji skuteczności terapeutycznej leku (78%) (Arranz i in., 2001).

Farmakogenomika chorób afektywnych

Neurobiologiczne hipotezy patogenetyczne chorób afektywnych bezpośrednio związane z terapią tych zaburzeń obejmują głównie hipotezę katecholaminową (Schildkraut, 1965) oraz serotoninową (Lapin i Oxenkrug, 1969). W myśl tych hipotez w depresji mamy do czynienia z zaburzeniami neuroprzewodnictwa (głównie niedoborem) noradrenaliny lub/i serotoniny. Badania farmakologiczne potwierdzają, że większość stosowanych leków przeciwdepresyjnych działa poprzez wpływ na układ noradrenergiczny i/lub serotonergiczny.

Hipotezy katecholaminowa i serotoninowa chorób afektywnych znalazły potwierdzenie w licznych badaniach genetyczno-molekularnych. Wykazano w nich asocjację między występowaniem tych chorób lub niektórymi ich cechami, a polimorfizmem genów kodujących enzymy syntetyzujące monoaminy (hydroksylaza tyrozyny, hydroksylaza tryptofanu), enzymy rozkładające monoaminy (katechol-O-metylotransferaza, COMT i monoaminooksydaza, MAO), jak również niektóre transportery (5HTT) i receptory (DRD4) (Leszczyńska i Czerski, 2001).

Jak dotychczas jednak, liczba badań farmakogenomicznych w chorobach afektywnych jest znacznie mniejsza w porównaniu z badaniami przeprowadzonymi w schizofrenii. Stosunkowo najwięcej dotyczy farmakogenomiki transportera serotoniny (5HTT). Przeprowadzone zostały one w kontekście oceny skuteczności terapeutycznej leków przeciwdepresyjnych działających hamująco na ten transporter (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Związek między polimorfizmem genu 5HTT a skutecznością kliniczną został wykazany w odniesieniu do dwóch leków z grupy SSRI – fluwoksaminy (Smeraldi i in., 1998; Zanardi i in., 2001) i paroksetyny (Pollock i in., 2000; Zanardi i in. 2000). Stwierdzono w nich, że lepsza reakcja terapeutyczna na stosowanie SSRI wiąże się z allelem l (long) determinującym większą aktywność transportera. W odniesieniu do fluwoksaminy zależność ta była podobna, niezależnie od nasilenia depresji (występowała również w depresji psychotycznej), natomiast nie udało się jej wykazać, gdy do fluwoksaminy dodawano pindolol dla potencjalizacji jej działania (Zanardi i in., 2001). W odniesieniu do skuteczności paroksetyny stwierdzono, że może wiązać się ona również z polimorfizmem innego genu związanego z neuroprzewodnictwem serotonergicznym, a mianowicie hydroksylazy tryptofanu (Serretti i in. 2001a). Wykazano natomiast, że efekt leczniczy zarówno fluwoksaminy, jak i paroksetyny nie wykazuje asocjacji z wariantami genów receptorów dopaminergicznych D₂ i D₄ (Serretti i in., 2001b). Jedyna praca farmakogenomiczna dotyczy leków przeciwdepresyjnych o strukturze trójpierścieniowej. Stwierdzono w niej, że skuteczność tych leków wiąże się z polimorfizmem genu białka G, odgrywającego rolę w przewodnictwie wewnątrzkomórkowym (Zill i in., 2000).

W odniesieniu do leków normotymicznych należy odnotować szereg prac badających farmakogenomikę skuteczności profilaktycznej soli litu. W mechanizmie działania litu zwraca się obecnie głównie uwagę na wpływ leku na przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe (Lenox i Hahn, 2000), niemniej jednak dawniejsze badania wskazywały na istotne działanie litu na neuroprzekaźnictwo międzyneuronalne, zwłaszcza serotoninergiczne (Muller-Oerlinghausen, 1985). Badania polimorfizmu genów kandydatów związanych z układem serotoninergicznym przeprowadzone przez badaczy włoskich wykazały związek efektu profilaktycznego litu z polimorfizmem hydroksylazy tryptofanu (Serretti i in., 1999a), natomiast nie stwierdzili oni asocjacji z receptorami serotoninowymi 5HT_{2A} i 5HT_{2C} (Serretti i in., 2000). Ci sami autorzy odnotowali również negatywne wyniki co do możliwości ewentualnego związku skuteczności profilaktycznej litu z polimorfizmem genów receptorów dopaminergicznych D₂, D₃ i D₄ oraz genu receptora GABA-ergicznego A₁ (Serretti i in., 1998, 1999b).

Badania farmakogenomiczne profilaktycznego działania litu prowadzone przez badaczy kanadyjskich obejmują zarówno strategię „genów kandydujących”, jak i przeszukiwania całego genomu (*genome scan*) w celu wykrycia ewentualnego sprzężenia (*linkage*) między skutecznością działania leku a danym miejscem (*locus*) na określonym chromosomie. Badania genów kandydujących wykazały związek między skutecznością litu a polimorfizmem jednego z genów fosfolipazy C, enzymu związanego z układem fosfatydylo-inozytolu, pełniącego rolę „wtórnego przekaźnika” wewnątrzkomórkowego (Turecki i in., 1998). Autorzy ci nie stwierdzili natomiast takiej asocjacji z genami receptorów GABA-ergicznych ani z genem MAO-A (Duffy i in., 2000; Turecki i in., 1999). Strategia mapowania genomu doprowadziła do identyfikacji dwóch miejsc wykazujących wysoce znamienne sprzężenie z występowaniem podtypu choroby afektywnej dwubiegunowej, w której osiąga się bardzo dobre wyniki przy profilaktycznym stosowaniu litu (tzw. *excellent lithium responders*). Są to miejsca na chromosomie 15q14 oraz na chromosomie 7q11.2 (Turecki i in., 2001). Dalsze badania mają na celu wykazać, które z genów zlokalizowanych w powyższych regionach są odpowiedzialne za to zjawisko.

Piśmiennictwo

1. Arranz M.J., Li T., Munro J. i in.: Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 1998a, 8, 481–484.
2. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J. i in.: Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry* 1998b, 3, 61–66.
3. Arranz M.J., Munro J., Sham P. i in.: Meta-analysis of studies on genetic variation in 5HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.* 1998c, 32, 93–99.
4. Arranz M.J., Munro J., Birkett i in.: Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000, 355, 1615–1616.
5. Arranz M.J., Staddon S., Mata I. i in.: Genetic predictors of olanzapine response. *Am. J. Med. Gen.* 2001, 105, 581.

6. Basile V.S., Masellis M., Badri F. i in.: Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 1999, 21, 17–27.
7. Birkett J.T., Arranz M.J., Munro J. i in.: Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *NeuroReport* 2000, 11, 2017–2020.
8. Carlsson A., Lindqvist M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine on mouse brain. *Acta Pharmacol.Toxicol.* 1963, 20, 140–144.
9. Dempster D., Mancama D., Gutierrez B. i in.: An association study of 5-HT5A and 5-HT3B polymorphisms and olanzapine response. *Am. J. Med. Gen.* 2001, 105, 641.
10. Dubertret C., Gorwood P., Ades J. i in.: Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am. J. Med. Genet.* 1998, 81, 318–322.
11. Duffy A., Turecki G., Grof P. i in.: Association and linkage studies of candidate genes involved in GABAergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 2000, 25, 353–358.
12. Eichhammer P., Albus M., Borrmann-Hassenbach M. i in.: Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 96, 187–191.
13. Hranilovic D., Schwab S.G., Jernej B. i in.: Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings. *Mol. Psychiatry* 2000, 5, 91–95.
14. Hwu H.G., Hong C.J., Lee Y.L. i in.: Dopamine D4 receptor gene polymorphism and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1998, 44, 483–487.
15. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. i in.: T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.* 1999, 24, 141–146.
16. Kaiser R., Konneker M., Henneken M. i in.: Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2000, 5, 418–424.
17. Lahdelma L., Ahokas A., Andersson L.C. i in.: Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 21, 4–7.
18. Lai T., Arranz M.J., Mata I. i in.: Investigation of 5HT2C polymorphisms and their influence on olanzapine response. *Am. J. Med. Gen.* 2001, 105, 641.
19. Lapin I., Oxenkrug G.: Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969, 1, 132–136.
20. Lecrubier Y., Douillet P.: Neuroleptics and the bipolar dopaminergic hypothesis of schizophrenia. W: Ackenheil M., Matussek N. (red.) *Special aspects of psychopharmacology.* Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1983, 375–382.
21. Lenox R.H., Hahn C.G.: Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J. Clin. Psychiatry* 2000, 61, Suppl.9, 5–15.
22. Lerer B., Segman R.H., Rietschel M. i in.: Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. 40th Annual Meeting of ACNP, Waikoloa, Hawaii, 2001, Scientific Abstracts, 170.
23. Leszczyńska A., Czerski P.: Przegląd badań genów kandydujących w chorobach afektywnych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2001, 10, 33–43.
24. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. i in.: Clozapine response and the 5HT_{2C} Cys23Ser polymorphism. *NeuroReport* 1996, 8, 2100–2102.
25. Malhotra A.K., Goldman D., Mazzanti C. i in.: A functional serotonin transporter (5HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol. Psychiatry* 1998a, 3, 328–332.
26. Malhotra A.K., Goldman D., Buchanan R.W. i in.: The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol. Psychiatry* 1998b, 3, 72–75.

27. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y. i in.: Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998, 19, 123–132.
28. Meltzer H.Y.: Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1989, 99, S18–S27.
29. Müller-Oerlinghausen B.: Lithium long-term treatment – does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* 1985, 18, 214–217.
30. Pickar D., Rubinow K.: Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001, 22, 75–83.
31. Pollock B.G., Ferrell R.E., Mulsant B.H. i in.: Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000, 23, 587–590.
32. Rao P.A., Pickar D., Gejman P.V. i in.: Allelic variation in the D4 dopamine (DRD4) gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 912–917.
33. Rietschel M., Naber D., Oberlander H. i in.: Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the Dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15, 491–496.
34. Rietschel M., Naber D., Fimmers R. i in.: Efficacy and side effects of clozapine not associated with variation in the 5HT_{2C} receptor. *NeuroReport* 1997, 8, 1999–2003.
35. Rietschel M., Krauss H., Muller D.J. i in.: Dopamine D3 receptor variant and tardive dyskinesia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000, 250, 31–35.
36. Schäfer M., Rujescu D., Giegling I. i in.: Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158, 802–804.
37. Scharfetter J., Chaundry H.R., Hornik K. i in.: Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 10, 17–20.
38. Schildkraut J.: Catecholamine hypothesis of affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 1965, 122, 509–522.
39. Seeman P.: Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1980, 32, 229–313.
40. Segman R., Neeman T., Heresco-Levy U. i in.: Genotypic association between the dopamine D3 receptor and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 1999, 4, 247–253.
41. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. i in.: Dopamine receptor D3 gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1998, 1, 125–129.
42. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. i in.: Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 1999a, 33, 371–377.
43. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. i in.: Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA (A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res.* 1999b, 87, 7–19.
44. Serretti A., Lorenzi C., Lilli R., Smeraldi E.: Serotonin receptor 2A, 2C, 1A genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 2000, 34, 89–98.
45. Serretti A., Zanardi R., Cusin C. i in.: Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2001a, 11, 375–380.
46. Serretti A., Zanardi R., Cusin C. i in.: No association between dopamine D(2) and D(4) receptor gene variants and antidepressant activity of two selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychiatry Res.* 2001b, 104, 195–203.
47. Shaikh S., Collier D.A., Sham P. i in.: Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet.* 1995, 60, 541–545.
48. Shaikh S., Collier D.A., Sham P. i in.: Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 1996, 97, 741–749.
49. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F. i in.: Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol. Psychiatry* 1998, 3, 508–511.

50. Sodhi M.S., Arramz M.J., Curtis D. i in.: Association between clozapine response and allelic variation in the 5HT_{2c} receptor gene. *NeuroReport* 1995, 7, 169–172.
51. Staddon S.L., Arranz M.J., Mata I. i in.: An association study of a D3 polymorphism and olanzapine response. *Am. J. Med. Gen.* 2001, 105, 641.
52. Steen V.M., Lřvlie R., MacEwan T., McCreadie R.G.: Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry* 1997, 2, 139–145.
53. Tsai S.J., Hong C.J., Yo Y.W. i in.: Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr. Res.* 2000, 44, 177–181.
54. Turecki G., Grof P., Cavazzoni P. i in.: Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 1998, 3, 534–538.
55. Turecki G., Grof P., Cavazzoni P. i in.: MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatr. Genet.* 1999, 9, 13–16.
56. Turecki G., Grof P., Grof E. i in.: Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: a pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium. *Mol. Psychiatry* 2001, 6, 570–578.
57. Valevski A., Klein T., Gazit E. i in.: HLA-B38 and clozapine-induced agranulocytosis in Israeli Jewish schizophrenic patients. *Eur. J. Immunogenet.* 1998, 25, 11–13.
58. Williams J., Spurlock G., McGuffin P. i in.: Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. *Lancet* 1996, 347, 1294–1296.
59. Williams J., Spurlock G., Holmans P. i in.: A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 1998, 3, 141–149.
60. Wooley D.W., Shaw E.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1954, 40, 228–231.
61. Yu Y.W., Tsai S.J., Lin C.H. i in.: Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *NeuroReport* 1999, 10, 1231–1233.
62. Zanardi R., Benedetti F., Di Bella D. i in.: Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000, 20, 105–107.
63. Zanardi R., Serretti A., Rossini D. i in.: Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol. Psychiatry* 2001, 50, 323–330.
64. Zill P., Baghai T.C., Zwanzger P. i in.: Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *NeuroReport* 2000, 11, 1893–1897.