

Aleksandra Suwalska, Janusz Rybakowski

Farmakogenomika litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Pharmacogenomics of lithium in bipolar affective illness

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Mechanizm działania litu – leku normotycznego o najlepiej udowodnionej skuteczności w chorobie afektywnej dwubiegunowej obejmuje wpływ na transport jonów przez błony komórkowe, na neuroprzekaznictwo, głównie serotonergiczne i dopaminergiczne, układy drugich przekaźników wewnątrzkomórkowych oraz plastyczność neuronalną. W niniejszym doniesieniu dokonane zostanie omówienie badań nad związkiem między profilaktycznym działaniem litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a polimorfizmem genów kandydujących dotyczących tych procesów.

Summary

Mechanism of action of lithium – mood-normalizing drug which efficacy in bipolar affective disorder is best established – includes influence on transmembrane ion transport, on neurotransmission, especially serotonergic and dopaminergic, second messenger systems, and neuronal plasticity. In the article, the review of studies on the association between lithium prophylaxis in bipolar affective illness and polymorphism of genes candidates involved in the above processes has been presented.

Słowa kluczowe: CHAD, lit, badania farmakogenomiczne

Key words: bipolar disorder, lithium, pharmacogenomic study

Badania genetyczne w chorobie afektywnej dwubiegunowej: związek z terapią litem

W poszukiwaniu genów związanych z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) stosuje się następujące strategie badawcze:

1. Metoda sprzężeń – przeszukiwanie całego genomu celem znalezienia genów warunkujących chorobę poprzez analizę wcześniej zmapowanych polimorficznych markerów DNA. Dotychczasowe badania wykazały istnienie szeregu miejsc (loci) na chromosomach 4p16, 12q24, 18q22, 18p11, 21q21, 22q1 związanych z predyspozycją do choroby (Berrettini 2001).
2. Analiza „genów kandydujących” – zakłada istnienie genów mających znaczenie w etiologii choroby. W metodzie tej analizuje się polimorfizm danego genu i związek określonych alleli z chorobą, który ma miejsce wtedy, gdy dany allel występuje częściej u osób chorych niż zdrowych. Wybór genów kandydujących nawiązuje do aktualnych koncepcji patogenetycznych

choroby. W odniesieniu do CHAD są to koncepcje zaburzeń neuroprzekąźnictwa mózgowego (katecholaminergicznego i serotonergicznego), sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz procesów plastyczności neuronalnej.

3. Badania farmakogenetyczne – analiza genów związanych z wynikami leczenia za pomocą specyficznych środków farmakologicznych stosowanych w danej chorobie. Najczęściej stosuje się metodę genów kandydujących, których wybór nawiązuje do biologicznych mechanizmów działania leku. W leczeniu CHAD stosuje się leki o działaniu normotymicznym: węglan litu, karbamazepinę, walproinian oraz w ostatnich latach neuroleptyki atypowe. Lit jest lekiem, który został najwcześniej wprowadzony do terapii CHAD, jego skuteczność w CHAD jest najlepiej potwierdzona.

Mechanizm działania litu w CHAD obejmuje przynajmniej cztery obszary, związane również prawdopodobnie z patogenezą tej choroby (Rybakowski 2003).

1. Wpływ na transport jonów przez błony komórkowe
2. Wpływ na neuroprzekąźnictwo dopaminergiczne i serotonergiczne
3. Wpływ na układy drugich przekąźników – układ fosfatydyloinozytolu
4. Wpływ na plastyczność neuronalną i działanie neurotrofowe

Istnieje wiele dowodów przemawiających za założeniem, że czynniki genetyczne odgrywają rolę w terapeutycznym działaniu litu w CHAD. Badania farmakogenomiczne uwzględniające kryterium odpowiedzi na leczenie litem są prowadzone w dwóch aspektach:

1. Badania oparte na założeniu, że choroba afektywna dwubiegunowa z dobrą odpowiedzią na lit stanowi odrębny podtyp CHAD o określonej ekspresji klinicznej i większym udziale czynników genetycznych (Alda 2001). Badania te prowadzone są przez International Group for the Study of Lithium Treated Patients (IGSLI).
2. Badania porównujące pacjentów z poprawą i pacjentów bez poprawy w wyniku profilaktyki węglanem litu prowadzone przez badaczy włoskich oraz norweskich (Seretti i in. 1999, Steen i in. 1996).

W obu tych rodzajach badań odpowiedź na leczenie węglanem litu traktuje się jako marker endofenotypowy w chorobie afektywnej dwubiegunowej (Lenox i in. 2002).

W niniejszym opracowaniu przedstawiony zostanie przegląd badań nad związkiem efektu profilaktycznego węglanu litu w CHAD a polimorfizmem genów kandydujących związanych z tymi procesami.

Działanie litu: Geny związane z transportem jonów przez błony komórkowe

Wiele badań przeprowadzonych od lat siedemdziesiątych XX wieku wskazuje, że mechanizm działania litu na przewodnictwo neuronalne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) może obejmować zmiany transportu jonów przez błony komórkowe, m.in. poprzez wpływ na aktywność enzymu adenozynotrifosfatazy (ATP-azy) sodowo-potasowej (Rybakowski i in. 1993). Ostatnio stwierdzono asocjację między polimorfizmem genu kodującego jednostkę alfa ATP-azy, a wystę-

powaniem CHAD (Mynett-Johnson i in. 1998). Nie prowadzono badań nad związkiem wyników profilaktyki litem i polimorfizmu genu kodującego ten enzym.

Działanie litu: Geny związane z neuroprzekaznictwem mózgowym

Układ serotonergiczny

Modyfikacja przewodnictwa serotonergicznego odgrywa ważną rolę w mechanizmie działania litu (Müller-Oerlinghausen 1985). W badaniu polimorfizmu genu hydroksylazy tryptofanu (TPH) – enzymu biorącego udział w syntezie serotoniny, stwierdzono związek tego polimorfizmu ze skutecznością profilaktyki litem (Seretti i in. 1999). W kontekście antysuicydalnego działania litu należy wspomnieć o stwierdzonej asocjacji między polimorfizmem tego genu a zachowaniami samobójczymi, zwłaszcza o charakterze gwałtownym, u pacjentów z chorobami afektywnymi (Rotondo i in., 1999, Turecki i in. 2001).

W kilku badaniach stwierdzono związek pomiędzy polimorfizmem genu transportera serotoniny, a skutecznością profilaktyczną litu w chorobach afektywnych. Allel s (short) tego polimorfizmu o krótszej sekwencji nukleotydów charakteryzuje się trzykrotnie mniejszą aktywnością transkrypcyjną od allelu l (long) o dłuższej sekwencji nukleotydów. Pacjenci z układem homozygotycznym s/s tego polimorfizmu wykazywali gorszą odpowiedź na leczenie litem niż pacjenci z wariantem l/s i l/l (Serretti i in. 2001). Natomiast Del Zompo i in. (1999) obserwowali trend w kierunku związku gorszych wyników leczenia litem z długim allelem tego genu. Badania ośrodka poznańskiego wskazują na związek polimorfizmu transportera serotoniny ze skutecznością profilaktyki węglanem litu oraz liczbą nawrotów choroby w trakcie leczenia profilaktycznego (Rybakowski i in. 2003b). Caspi i in. (2003) stwierdzili zwiększoną podatność na depresję związaną ze stresowymi wydarzeniami życiowymi u osób z krótkim allelem tego genu.

W badaniu genów receptorów serotonergicznym 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5HT_{1A} nie stwierdzono związku między polimorfizmem tych genów a efektem profilaktyki litem (Seretti i in. 2000). W wielośrodkowym badaniu europejskim wykazano natomiast asocjację między polimorfizmem genu receptora 5-HT_{2C} a chorobą afektywną dwubiegunową (Lerer i in. 2001). W niektórych badaniach stwierdzono również związek między polimorfizmem genu receptora 5HT_{2A}, a występowaniem zachowań samobójczych u pacjentów z chorobami afektywnymi (Du i in. 2000, Turecki i in. 1999).

Układ dopaminergiczny (receptory dopaminergiczne D₂, D₃, D₄)

Dane eksperymentalne i kliniczne wskazują, że układ dopaminergiczny może mieć znaczenie w mechanizmie terapeutycznego działania litu w stanach maniakalnych, jak również w zapobieganiu nawrotów choroby (Barnes i in. 1986, Carli i in. 1997). W dotychczasowych badaniach genetyczno-molekularnych nie stwierdzono jednak związku między polimorfizmem genów receptorów dopaminergicznym DRD₂, DRD₃ oraz DRD₄ a efektem leczenia litem (Serretti i in. 1998, 1999).

Metabolizm neuroprzekazników (monoaminooksydaza A: MAO-A, katecholo-O-metylotransferaza – COMT)

Wykonano szereg badań asocjacyjnych dotyczących związku między polimorfizmem genu monoaminooksydazy A (MAO-A), enzymu metabolizującego aminy biogenne, a podatnością na CHAD. W badaniu własnym stwierdziliśmy taką zależność w grupie kobiet (Hauser i in. 2002). Badanie asocjacji i sprzężeń wykonane w grupie chorych wykazujących dobry efekt profilaktyczny leczenia litem nie wykazało natomiast związku z polimorfizmem MAO-A (Turecki i in. 1999).

Katechol-O-metylotransferaza (COMT) jest enzymem odgrywającym kluczową rolę w rozpadzie katecholamin. Polimorfizm genu COMT związany z zamianą aminokwasu waliny przez metioninę determinuje wysoką lub niską aktywność enzymu. Homozygotyczność dla allelu COMT o małej aktywności (COMT met/met) wiąże się z 3–4-krotną redukcją aktywności enzymu w porównaniu z homozygotami dla wariantu o wysokiej aktywności (COMT wal/wal) (Lachman i in. 1996). W badaniu przeprowadzonym przez Kirova i in. (1998) allel o niskiej aktywności występował istotnie częściej u chorych z szybką zmianą faz (rapid cycling – RC) i wiązał się ze wzrostem ryzyka wystąpienia RC w ciągu życia. Stwierdzono również istotnie większą częstość COMT met u pacjentów z CHAD z ultraszybką zmianą faz (w ciągu 24–48 godzin) (Papolos i in. 1998). Nie prowadzono dotychczas badań nad asocjacją polimorfizmu genu COMT z efektem profilaktycznym litu.

Geny związane z przekazywaniem wewnątrzkomórkowym

Fosfolipaza C gamma 1

Fosfolipaza C jest enzymem uczestniczącym w procesie przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dotychczasowe badania wykazały możliwość związku między polimorfizmem genu kodującego jeden z izozymów – fosfolipazę C gamma 1 (PLC- γ 1) a chorobą afektywną dwubiegunową oraz skutecznością profilaktyczną litu. Turecki i in. (1998) wykazali istotną różnicę w częstości alleli polimorfizmu genu tego enzymu pomiędzy pacjentami z bardzo dobrym efektem leczenia litem (tzw. *excellent lithium responders*) i osobami zdrowymi. Lovlie i in. (2001) przeprowadzili badanie genu fosfolipazy C-gamma1 w populacji norweskiej – pacjentów z CHAD leczonych litem zakwalifikowanych jako pacjenci z poprawą, bez poprawy i z częściową poprawą. Ogólna dystrybucja alleli polimorfizmu powtórzeń dinukleotydomowych genu nie różniła się istotnie pomiędzy poszczególnymi kategoriami badanych osób, natomiast, podobnie jak w poprzednim badaniu, występowała różnica między grupą CHAD z dobrą reakcją na lit a osobami zdrowymi. Natomiast Ftouhi-Paquin i in. (2001) nie stwierdzili różnic w dystrybucji genotypów i alleli trzech polimorfizmów PLC- γ 1 pomiędzy pacjentami z dobrym efektem profilaktyki litem i osobami zdrowymi.

Monofosfataza inozytolu

Monofosfataza mio-inozytolu 2 (IMPA2) jest enzymem związanym z układem drugiego przekaźnika – fosfoinozytolu. Gen IMPA 2 znajduje się na chromosomie 18p11.2. W szeregu badań genetyczno-molekularnych wykazano, że miejsce to wiąże się z podatnością na występowanie CHAD. Enzym IMPA2 podlega hamowaniu przez lit w stężeniach terapeutycznych i może mieć istotne znaczenie w mechanizmie działania litu (Berridge i in. 1989). Dotychczasowe badania asocjacji polimorfizmów tego genu z chorobą afektywną oraz z działaniem profilaktycznym litu nie przyniosły jednak pozytywnych wyników (Steen i in. 1996, Yoshikawa i in. 2000).

1-fosfataza polifosforanu inozytolu

1-fosfataza polifosforanu inozytolu (INPP1) również uczestniczy w procesie przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych w układzie drugiego przekaźnika – fosfoinozytolu. W grupie chorych norweskich nie obserwowano różnic w zakresie polimorfizmów genu tego enzymu pomiędzy pacjentami z CHAD leczonymi litem, a zdrowymi osobami, natomiast pewne różnice stwierdzono w zależności od profilaktycznego efektu litu (Steen i in. 1998).

Geny związane z plastycznością neuronalną i działaniem neuroprotektynym

Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (BDNF)

Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) jest główną neurotrofiną ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia regulacji BDNF mogą odgrywać rolę w patofizjologii zaburzeń nastroju. Ostatnio w dwóch badaniach stwierdzono znamiennej asocjacje pomiędzy polimorfizmami genu BDNF a chorobą afektywną dwubiegunową (Neves-Pereira i in. 2002, Sklar i in. 2002). Tego spostrzeżenia nie potwierdzono w badaniach ośrodka poznańskiego (Skibińska i in. 2003). Wyniki badań własnych wskazują na związek polimorfizmu genu BDNF ze sprawnością funkcji poznawczych (wykonaniem testów mierzących aktywność kory przedczołowej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Rybakowski i in. 2003a). Stwierdziliśmy również związek polimorfizmu genu kodującego BDNF i wynikami długoterminowej profilaktyki litem, genotyp Val/Met i allel Met były istotnie częstsze u chorych z CHAD z bardzo dobrym wynikiem leczenia litem niż u pacjentów bez poprawy. Natomiast genotyp Val/Val i allel Val występowały istotnie częściej u chorych, u których terapia litem nie przyniosła znaczącej poprawy przebiegu choroby (NR) (Rybakowski i in. 2003c).

Ostatnio uważa się, że działanie neurotrofowe może stanowić jeden z mechanizmów efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych oraz normotymicznych, takich jak lit czy pochodne kwasu waproinowego (Gray i in. 2003). Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że przewlekłe podawanie litu może powodować działanie neurotrofowe poprzez aktywację BDNF w OUN (Fukumoto i in. 2001, Hashimoto i in. 2002).

Kinaza syntetazy glikogenu

Według Kleina i Meltona (1996) działanie litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej może polegać na hamowaniu kinazy syntetazy glikogenu 3beta (GSK3 β). GSK3 β może aktywować proces apoptozy, w związku z czym hamowanie tego enzymu przez lit wspomaga przeżycie komórek (Jope i in. 2002). Według Bijura i in. (2003) blokowanie kinazy syntetazy glikogenu 3beta może być jednym z mechanizmów neuroprotekcynnego działania litu. Lit jest wybiórczym inhibitorem GSK3beta, co rodzi możliwość, że dysregulacja aktywności tego enzymu odgrywa rolę w CHAD (Grimes i in. 2001). W jednym z ostatnich numerów „Nature” wysunięto hipotezę, że ten aspekt działania litu mógłby mieć znaczenie w terapii choroby Alzheimera (De Strooper i Woodget 2003).

Białko bcl-2 (B-cell lymphoma-2)

Białko bcl-2 wykazuje działanie przeciwapoptotyczne i neurotroficzne. Lit powoduje znaczne zwiększenie stężenia cytoprotekcynnego białka Bcl-2 w mózgu szczura i hodowlach komórek (Chen i in. 1999, Moore i in. 2000). Mechanizm ten może wiązać się ze stymulacją przez lit procesu neurogenezy, co wykazano na modelu hipokampa mózgu dorosłych szczurów (Chen i in. 2000). Stwierdzono również, że długotrwałe stosowanie litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową może doprowadzać do zwiększenia objętości niektórych struktur mózgowych (Moore i in. 2000).

Dotychczas nie prowadzono badań nad związkiem między polimorfizmem genów GSK-3 β oraz bcl-2 a skutecznością profilaktycznego stosowania litu.

Piśmiennictwo

1. Alda M. Genetic factors and treatment of mood disorders. *Bipolar Disord* 2001, 3: 318–24.
2. Barnes JC, Costall B, Domeney AM, Naylor RJ. Lithium and bupropion antagonise the phasic changes in locomotor activity caused by dopamine infused into rat nucleus accumbens. *Psychopharmacol.* 1986, 89, 311–316.
3. Berrettini WH. Molecular linkage studies of bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2001, 3, 276–283.
4. Berridge MJ, Downey CP, Hanley MR.. Natural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989, 59, 411–419.
5. Bertelsen A, Harvald B, Gauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Brit. J. Psychiatry* 1977, 130, 330–351.
6. Bijur G, De Sarno P, Jope R. Glycogen synthase kinase-3beta facilitates staurosporine- and heat shock-induced apoptosis-protection by lithium. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 7483–7590.
7. Carli M, Morissette M, Hebert C, Di Paolo T, Reader TA . Effects of a chronic lithium treatment on central dopamine neurotransmitters. *Biochem. Pharmacol.* 1997, 54, 391–7.
8. Caspi A, Sudgen K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003, 18: 291–3.

9. Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J. Neurochem.* 2000, 75: 1729–34.
10. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J. Neurochem.* 1999, 72: 879–82.
11. De Strooper B, Woodget J. Alzheimer's disease. Mental plaque removal. *Nature* 2003, 423, 392–393.
12. Del Zompo M, Ardaur R, Palmas MA, Bocchetta A, Reina A, Piccardi MP (1999) Lithium response: association study with two candidate genes. *Mol. Psychiatry* 4, 66–67.
13. Du L, Bakish D, Lapiere Y, Ravindran A, Hrdina P. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000, 95: 56–60.
14. Ftouhi-Paquin N, Alda M, Grof P, Chretien N, Rouleau G, Turecki G. Identification of three polymorphisms in the translated region of PLC-gamma1 and their investigation in lithium responsive bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2001, 8, 105: 301–5.
15. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2001, 158: 100–6.
16. Gershon ES: Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: implications for the future. *Biol. Psychiatry* 2000, 47: 240–4.
17. Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, suppl. 5, 3–17.
18. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3beta in cellular signaling. *Prog. Neurobiol.* 2001; 65: 391–426.
19. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002, 43: 1173–9.
20. Hauser J., Leszczyńska A., Samochowiec J., Ostapowicz A., Czernski P., Jaracz J., Suwalska A., Horodnicki J., Rybakowski J. The association study of a functional polymorphism of the monoamine oxidase A gene promoter in patients with affective disorders. *Arch. Psychiatry Psychother.* 2002, 4, 9–15.
21. Jope RS, Bijur GN. Mood stabilizers, glycogen synthase kinase-3beta and cell survival. *Mol. Psychiatry* 2002, 7 Suppl 1: S35–45.
22. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H, Murray RM, McGuffin P, Collier Da, Owen MJ, Craddock N. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 1998, 3: 342–345.
23. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 8455–8459.
24. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996, 6, 243–50.
25. Lenox RH, Gould TD, Manji HK. Endophenotypes in bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2002, 8: 391–406.
26. Lerer B, Macciardi F, Segman RH, Adolfsson R, Blackwood D, Blairy S, Del Favero J, Dikeos DG, Kaneva R, Lilli R, Massat I, Milanova V, Muir W, Noethen M, Oruc L, Petrova T, Papadimitriou GN, Rietschel M, Serretti A, Souery D, Van Gestel S, Van Broeckhoven C, Mendlewicz J (2001) Variability of 5-HT2C receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder. *Mol. Psychiatry* 2001, 6: 579–85.
27. Lovlie R, Berle JO, Stordal E, Steen VM. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr. Genet.* 2001, 11: 41–3.

28. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, Faulk MW, Koch S, Glitz DA, Jolkovsky L, Manji HK. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol. Psychiatry*. 2000, 1: 1–8.
29. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilde IB i in. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000, 356, 1241–2.
30. Müller-Oerlinghausen B. Lithium long-term treatment-does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* 1985, 18, 214–7.
31. Mynett-Johnson L, Murphy V, McCormack J, Shields CD., Claffey E, Manley P., McKeon P. Evidence for an allelic association between bipolar disorder and a Na⁺, K⁺adenosine triphosphatase alpha subunit gene (ATPA1A3). *Biol. Psych.* 1998, 44: 47–51.
32. Neves-Pereira M., Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 71: 651–655.
33. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol. Psychiatry* 1998, 3, 346–9.
34. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D, Nielsen D. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 360–8.
35. Rybakowski J. Lekii normotymiczne. W: *Psychiatria*. Red. A.Bilikiewicz, S.Pużyński, J.Rybakowski, J.Wciórka. Tom III. Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław, 2003, str. 103–118.
36. Rybakowski J., Lehman W., Matkowski K.: The activity of erythrocyte sodium-potassium ATPase in affective patients treated with lithium or carbamazepine. *Lithium* 1993, 4, 143–144.
37. Rybakowski JK, Borkowska A, Dmitrzak M, Czerski PM, , Hauser J. Polymorphism of the brain-derived neurotropic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar. Disord.* 2003a, 5, 468–472.
38. Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Skibińska M, Hauser J. Prophylactic lithium response and serotonin transporter gene polymorphism. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003b, w druku.
39. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Czerski PM, Hauser J. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism and response to lithium prophylaxis. Referat 17th IGSLI Conference September 25–28, 2003c, Berlin, Germany.
40. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Dopamine receptor D2 and D4 genes, GABA(A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res.* 1999a , 30: 7–19.
41. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Smeraldi E. 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, Gasperini M, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 1999b, 33: 371–7.
43. Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J.* 2001, 1: 71–7.
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. Skibińska M, Czerski PM, Leszczyńska-Rodziewicz A, Kosmowska M, Kapelski P, Hauser J, Rybakowski J. BDNF Val66Met polymorphism in bipolar affective disorder and schizophrenia – association with early age of onset in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003, 13, suppl 4, 446.
46. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennet P, Lim Y-M, Tsan G, Schaffner S, Kirov G, Jones I, Owen M, Craddock N, DePaulo JR, Lander ES. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molecular Psychiatry* 2002, 7: 579–593.

47. Steen VM, Gulbrandsen AK, Eiken HG, Berle JO. Lack of genetic variation in the coding region of the myo-inositol monophosphatase gene in lithium-treated patients with manic-depressive illness. *Pharmacogenetics* 1996, 6: 113–116.
48. Steen VM, Lovlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JO, Gulbrandsen AK. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium-responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics* 1998, 8: 259–68.
49. Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joobar R, Benkelfat C, Rouleau GA. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am. J. Psychiatry* 1999, 156: 1456–8.
50. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolosky P, Joobar R, Nilsson A, Prochazka H, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M. MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatr. Genet.* 1999, 9: 13–16.
51. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B, Dvorakova M, Libigerova E, Vojtechovsky M, Zvolosky P, Joobar R, Nilsson A, Prochazka H, Licht RW, Rasmussen NA, Schou M, Vestergaard P, Holzinger A, Schumann C, Thau K, Rouleau GA, Alda M. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 1998, 3: 534–8.
52. Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Seguin M, Tousignant M, Chawky N, Vanier C, Lipp O, Alda M, Joobar R, Benkelfat C, Rouleau GA. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol. Psychiatry* 2001, 6: 98–102.
53. Yoshikawa T, Kikuchi M, Saito K, Watanabe A, Yamada K, Shibuya H, Nankai M, Kurumaji A, Hattori E, Ishiguro H, Shimizu H, Okubo Y, Toru M, Detera-Wadleigh SD. Evidence for association of the myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) gene with schizophrenia in Japanese samples. *Mol. Psychiatry* 2001, 6: 202–10.
54. Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD, Sharma M, Berrettini WH, Esterling LE, Detera-Wadleigh SD. Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol. Psychiatry* 2000, 5: 165–71.