
Genetyka psychiatryczna – zastosowania kliniczne: teraźniejszość i przyszłość

Anna Grzywacz, Jerzy Samochowiec

W ostatnich dziesięcioleciach postęp badań molekularnych i badań nad genomem człowieka dostarczył nowych informacji o stanie pacjenta. W psychiatrii trwają ciągle poszukiwania – zaburzenia psychiczne są chorobami złożonymi, a wpływ na ich etiologię ma środowisko i komponent genetyczny. Poza tym dziedziczenie tych cech jest złożone, a dziedziczymy wiele genów związanych z daną jednostką chorobową.

Celem badań naukowych w tym zakresie jest definiowanie fenotypów oraz endofenotypów pod względem genetycznym.

W przyszłości umożliwi to lepszą diagnozę, wybór właściwej farmakoterapii czy psychoterapii celowanej w biologiczną odpowiedź organizmu. Być może badanie materiału genetycznego stanie się równie ważne jak wstępny wywiad. Jakie wnioski lekarz wyciągnie z oceny genotypu i czemu one posłużą?

Głównym założeniem tej publikacji jest przedstawienie podstawowych zależności między genetyką i psychiatrią, przełożenie badań genetycznych na dobór leczenia przez biologiczne zrozumienie podstaw choroby.

Czym jest genetyka w psychiatrii i jakie zajmuje miejsce?

Poznanie informacji genetycznej zapisanej w DNA człowieka jako sekwencja nukleotydów było niewątpliwie ogromnym przełomem również w psychiatrii. Rozwój metod analizy kwasów nukleinowych sprzyjał rozwojowi medycyny molekularnej, dzięki temu genotypowanie stało się o wiele powszechniejsze. Znaczna część laboratoriów z dostępem do prób klinicznych i materiału biologicznego pacjenta może przeprowadzać badania genów kandydujących (badania asocjacyjne).¹

Mówiąc o wpływie czynników genetycznych na procesy zachodzące w mózgu, mamy na myśli wiele biologicznych mechanizmów. Mechanizmy te łączy się z ryzykiem zaburzeń psychicznych – jeśli badany wariant genetyczny tworzy z nim asocjację. Istotą genetyki psychiatrycznej jest powiązanie genotypu z fenotypem (endofenotypem).

Geny zbudowane z DNA są kluczowymi ogniwami w długim łańcuchu, który rozpoczyna się na poziomie molekularnym, a kończy prowadząc do zmian funkcji lub budowy białek. Genetyka umożliwia badanie powiązań między wpływem genetycznej wariacji na zmiany stanu psychicznego, częstokroć bez konieczności znajomości procesów biologicznych. Nie są znane jeszcze wszystkie procesy, mechanizmy i oddziaływania biochemiczne, mogące wpływać na zaburzenia psychiczne.²

Lekarzy psychiatrów interesuje na co pacjent choruje, jakie są u niego objawy (jednostki chorobowe), lecz integralną

częścią wywiadu jest również to, kim on jest (przestrzenne aspekty naszego poznania i osobowości) i jak się zachowuje. Dodatkowym istotnym źródłem informacji jest wiedza o czynnikach środowiskowych mogących wpływać na chorego. Dlatego właśnie analiza zmienności wybranych genów (ich polimorficznych wariantów) w wielu przypadkach ułatwia zrozumienie etiologii chorób i zaburzeń psychicznych.

Metodologia badań

Niewątpliwym problemem w badaniach genetycznych w psychiatrii jest duży zakres objawów towarzyszących jednostce chorobowej. Lekarz, badając pacjenta, obserwuje szeroki wachlarz objawów, nie mogąc potwierdzić rozpoznania testami laboratoryjnymi czy badaniem fizykalnym. Dodatkowym utrudnieniem jest heterogenność, czyli obecność innych genów związanych z chorobą, co jest obserwowane nawet w rodzinach. W wielu przypadkach nieznany jest nawet dokładny model dziedziczenia danego zaburzenia. Możemy obserwować również fenokopie, czyli formy choroby niespowodowane czynnikami genetycznymi, a środowiskowymi. Dziedziczą się objawy, ewentualnie inne nakładające się choroby.

Poszukiwanie genów wpływających na wystąpienie lub przebieg choroby stało się poważnym celem w psychiatrii. Przeszło ono przez wiele etapów metodologicznych. W większości wstępnych badań genetyki statystycznej w psychiatrii stosowano ana-

lizę sprzężeń. Jest to technika, w której markery genetyczne w znanych pozycjach chromosomalnych w genomie używane są do identyfikacji regionów chromosomu zawierających „geny chorobowe”.³ Mimo że ta metoda okazała się skuteczna w przypadku wielu jednogenowych (mendelowskich) zaburzeń, np. niektórych odmian raka,⁴ choroby Huntingtona⁵ i rodzinnych form choroby Alzheimera,⁶ badania sprzężeń nie dostarczyły odkryć o dużej powtarzalności dla większości chorób psychicznych,⁷ co sugeruje, że natura tych chorób nie jest mendelowska.

W przeciwieństwie do analizy sprzężeń, metody asocjacji genetycznych sprawdzają, czy konkretny wariant genu (taki gen, który różni się w swojej formie: może to być zmiana jednego nukleotydu, powtórzona sekwencja, delekcja/insercja, duplikacja itd.) występuje częściej u chorych w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Metody asocjacji genetycznej badają związki między genetycznymi wariantami a różnicami fenotypowymi w populacji ogólnej. Wykazano też, że takie podejście metodyczne, jest skuteczniejsze w ustalaniu genetycznej części złożonych zaburzeń genetyki psychiatrycznej.

Większość chorób z uwarunkowanych genetycznie, wśród nich zaburzenia psychiczne, charakteryzowana jest nie tylko przez pojedyncze główne geny, łatwo identyfikowane w analizie sprzężenia, lecz przez wiele wariantów różnych genów, które same w sobie powodują tylko minimalne ryzyko, ale w połączeniu ze sobą i wraz z wpływem środowiska mogą wywołać chorobę.⁸

Endofenotypy jako biologiczne markery

Zrozumienie i zdefiniowanie endofenotypów jest wyjściową badan genetycznych w psychiatrii.

Endofenotyp definiujemy jako zaburzenie neurofizjologiczne, endokrynologiczne, biochemiczne, neuropsychologiczne nazywane często podtypem choroby. Jest to marker związany z chorobą, dziedziczny, występuje częściej u zdrowych krewnych niż w populacji ogólnej.⁹ Nasuwa się tu jednak pytanie: po co właściwie różnicować endofenotyp, jeżeli choroba jest już rozpoznana? W świetle złożoności chorób psychicznych jest to jednak bardziej uzasadnione. Badając na przykład chorego na schizofrenię paranoidalną, natrafimy na złożony fenotyp. Przy złożonym fenotypie czeka nas złożona analiza genetyczna i niewątpliwie więcej genów. Gdy jednak wyróżnimy endofenotyp – (np. schizofrenia ubytkowa) – otrzymamy mniej złożony fenotyp i prostszą analizę genetyczną.¹⁰ Endofenotypy zdecydowanie wykraczają poza chorobowe czy behawioralne klasyfikacje.

Genetyka obrazowa jako nowe podejście do poszukiwania fenotypów behawioralnych

Nowe podejście do genetyki obrazowej jest podsypane przez bogaty i ciągle poszerzany zestaw genów asocjowanych z chorobami psychicznymi. Ostatnie spotkanie Światowego Kongresu Genetyki Psychiatrycznej ogłosiło „oficjalną deklarację”, w której określono: O-metylotransferazę katecholową (COMT), białko strukturalne o wysokiej ekspresji w hipokampie (DISC1), gen *G72*— kodujący aktywator oksydazy D-aminokwasowej (DAOA), oraz gen transportera dopaminy *DAT1* „genami ryzyka psychiatrycznego”,² mimo że asocjacje tych genów są dosyć zróżnicowane i rozciągają się na mnogość cech, chorób czy parametrów behawioralnych. Ogółem pełne 70% wszystkich genów znajduje ekspresję w mózgu i może przyczyniać się znacząco do fenotypów behawioralnych. Te asocjacje między polimorfizmami genetycznymi i behawioralnymi czy ilościowymi fenotypami psychicznymi stanowią punkt wyjścia dla badań podstawowych mechanizmów neurologicznych.

Wyniki badań genetycznych – czy to asocjacji, czy analizy sprzężeń – pokazują nam związki i zależności z jednostką chorobową. Ale aby w przyszłości wyniki pozytywnych asocjacji przełożyć na działanie praktyczne (np. dopasowanie leczenia do konkretnego genotypu pacjenta przez celowany dobór leku), konieczne jest zrozumienie zasadniczych mechanizmów biologicznych. Na tym etapie należy stosować metody, które umożliwią scharakteryzowanie struktury i funkcji mózgu i odniesienie ich do zmienności genetycznej.²

Dobrym przykładem obrazowania zmienności genetycznej i jednocześnie definiowania fenotypu jest modulacja dopaminergiczna funkcji przedczołowych, które są niezbędne w interakcjach ze śródmózgowiem i prądkowiem dla motywowania zachowania, pamięci funkcjonalnej oraz uczenia się związanego z nagrodami.^{11,12}

Genetyka obrazowa pozwoliła poznać funkcje przedczołowe w połączeniu z wariacją genu kodującego COMT, enzymu rozkładającego korową dopaminę. Działanie dopaminy w synapsie jest przerwane albo przez jej ponowny wychwyt przez transporter dopaminy, albo przez jej dyfuzję na zewnątrz synapsy lub też przez katabolizm przy udziale COMT. Jako że transportery dopaminy są rzadkie w korze przedczołowej,¹³ COMT jest bardzo ważnym determinantem przedczołowego strumienia dopaminy, co zostało potwierdzone przez badania na myszach i mikrodializę *in vivo*.¹⁴

Gen jest zlokalizowany w 22q11.2, regionie powiązany z schizofrenią. Zmiana pojedynczego nukleotydu prowadzi do substytucji aminokwasu val158met, która wpływa na stabilność białka COMT i prowadzi do znacznego zmniejszenia aktywności enzymu w mózgu i limfocytach.¹⁵ Ten wariant kodujący wpływa na aktywację kory przedczołowej. Zgodnie z tym wynikiem, stwierdzono też, że wariacja COMT moduluje w powiązaniu z korą przedczołową procesy neuropsychiczne.^{16,17}

Mattaya i wsp. wykazali, że podczas przeprowadzania wymagających zadań z wykorzystaniem pamięci funkcjonalnej badani homozygotyczni *val/val* cechowali się zwiększoną wydajnością reakcji płatów czołowych pod wpływem amfetaminy, podczas gdy zarówno wydajność aktywacji przedczołowej, jak i wykonanie zadania pogorszyły się u osób homozygotycznych pod względem allelu *met*, którym podano narkotyk – wynik ten sugerował zaburzone przetwarzanie informacji.¹⁸

To odkrycie wskazało, że amfetamina zwiększyła stężenie dopaminy u tych osób przez aktywację mechanizmów inhibicyjnych, takich jak aktywacja kanałów Ca^{2+} typu N, aktywacja neuronów GABA-ergicznych oraz presynaptycznej i postsynaptycznej redukcji odpowiedzi synaptycznych przekazywanych przez kwas glutaminowy. Odkryto więc pośrednią reakcję, którą można zmodyfikować i badać pod kątem terapeutycznym, tzw. fenotyp mózgu. Jest to zaledwie początek powiązania biologii molekularnej, neuroobrazowania i psychiatrii.¹⁹⁻²¹

Należy jednak pamiętać o koncepcji wielokrotnych wpływających na siebie wzajemnie wariantów określających cechę ilościową. Inne allele ryzyka genetycznego również mają wpływ na funkcje przedczołowe – genu kodującego metabotropowy receptor kwasu glutaminowego modulujący synaptyczny kwas glutaminowy (GRM3), który został zaproponowany jako gen kandydujący w schizofrenii.²²

Genetyka wybranych zaburzeń

ZESPÓŁ ZALEŻNOŚCI ALKOHOLOWEJ

Wyniki badań bliźniąt i badań adopcyjnych potwierdzają udział czynników genetycznych w zespole zależności alkoholowej (ZZA). Udział tych czynników ocenia się na 50-60%.^{38,39} Typowano kilka obszarów, głównie na chromosomie 4 i 11,^{40,41} oraz regiony chromosomów: 1, 6, 7, 8, 10, 15, 16, 17, i 19.

Chromosom 4 to głównie GABA beta1, chromosom 11p – geny receptora dopaminowego D_4 oraz hydroksylazy tyrozyny. Genami kandydującymi w badaniach asocjacyjnych ZZA są między innymi enzymy uczestniczące w metabolizmie alkoholu. Badania polimorfizmów genów *ADH2* (dehydrogenazy alkoholowej 2) i *ALDH2* (dehydrogenazy aldehydu octowego 2) okazały się niezwykle ważne. Ich rola związana jest ze zmianą aktywności tych enzymów.⁴²

Warianty powodujące dużą aktywność *ADH2* i małą aktywność *ALDH2* mogą się łączyć z ZZA, ponieważ wiążą się z wytworzeniem niedużych stężeń aldehydu octowego o działaniu awersyjnym.

Kolejnym genem kandydującym jest gen cytochromu P450IIE1 pobudzany przez spożycie alkoholu, odpowiada za 10% metabolizmu u osób przewlekle pijących; wykazano jego związek z uszkodzeniem wątroby. Ponadto genami kandydującymi są geny białek układu dopaminergicznego, serotonergicznego i cholinergicznego, COMT i transporterów neuroprzekazników – geny receptora GABA-A.⁴³⁻⁴⁵

SCHIZOFRENIA

Podstawą do rozpoczęcia poszukiwań asocjacji były badania bliźniąt i badania dzieci adoptowanych. Wykazano, że udział czynników genetycznych stanowi 25-82%.²³

Genetyk zajmujący się badaniem schizofrenii musi przeanalizować i dokładnie zrozumieć hipotezy neurorozwojowe, dopaminergiczne i inne koncepcje tej jednostki chorobowej.

Badania genetyczno-molekularne opierają się na podstawowych koncepcjach schizofrenii:

- 1) Hipoteza neurorozwojowa schizofrenii: geny rozwoju mózgu – związane głównie z układem glutaminergicznym.
- 2) Hipoteza dopaminergiczna schizofrenii: geny układu dopaminergicznego – związane z objawami wytwórczymi, ubytkowymi i działaniem leków neuroleptycznych.
- 3) Inne koncepcje schizofrenii:
 - a) układ cholinergiczny (receptor nikotynowy alfa7),
 - b) układ serotonergiczny (receptor $5HT_{2A}$),
 - c) układ odpornościowy (układ HLA),
 - d) czynność błon komórkowych (fosfolipaza A2).

I to właśnie podstawy koncepcyjne stały się bazą do wyodrębnienia „genów schizofrenii”.

Stefansson i wsp. analizowali gen neureguliny (*NRG1*) znajdujący się na chromosomie 8p jako gen kandydujący.⁴ Kolejnym genem jest gen *G72* na chromosomie 13q i gen oksydazy d-aminokwasów (*DAOA*) na chromosomie 12q – powodujący aktywację receptora NMDA. Gen *G72* – koduje aktywator oksydazy D-aminokwasowej (D-amino acid oxidase activator, *DAOA*). Oksydaza D-aminokwasowa (*DAO*) metabolizuje D-serynę, agonistę receptora NMDA. Badany przez Stefanssona i wsp. gen neureguliny (*NRG1*) chromosom 8p – aktywuje receptory NMDA i jest również genem kandydatem w tym zaburzeniu.²⁴

Niektóre badania sugerują, że zaburzenia przekazu glutaminergicznego są związane z patogenezą schizofrenii. Dlatego gen receptora glutaminowego typu kwasu kainowego 3 (*GRIK3*) na chromosomie 1p, a szczególnie funkcjonalny polimorfizm (T928G) prowadzący do zastąpienia alaniny seryną w pozycji 310 sekwencji białka, jest też genem kandydującym.

Begni i wsp. w 2002 r. przeprowadzili badanie związku między polimorfizmem *GRIK3* ser310ala a schizofrenią (99 chorych na schizofrenię i 116 osób z grupy kontrolnej). Stwierdzono istotną różnicę w dystrybucji genotypu, w szczególności biorąc pod uwagę allel dominujący ala ($p=0,0105$, iloraz szans (OR) 2,031, 95% przedział ufności (PU) 1,177-3,504). To odkrycie sugeruje potencjalną rolę *GRIK3* w podatności na schizofrenię.²⁵

Przeprowadzono również liczne badania sprzężeń. Regiony wytypowane jako „podejrzane” w schizofrenii to: 1q21-22, 6p24-22i 13q32-34. Inne regiony będące przedmiotem badań to 1q42, 5q21-33, 6q21-25, 8p21-22, 10p15-11 i 22q11-12.²⁶

Loci związane ze schizofrenią mogą się znajdować na chromosomach: 1p-q, 2p-q, 5q, 6p,8p, 11q, 14pter-q13 i 22q11. W obrębie tych regionów występują geny, którym przypisuje się znaczenie w etiologii schizofrenii, np.; *DRD3*, *DNTBP*, *NRG1*, *DAO*, *HTR2A*, *G72/G30* czy *COMT*.²⁷

Po dwóch dekadach wyciągnięto następujące wnioski:

- Do zachorowania na schizofrenię wymagana jest interakcja wielu (kilkunastu/kilkudziesięciu) genów między sobą

i z czynnikami środowiskowymi podczas gdy pojedynczy gen wyjaśnia tylko 2-4% wariacji danej cechy.

- Wspólne są niektóre geny schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.

Podczas charakteryzowania innych genów odkryto, że BDNF (neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego), DISC1 (białko strukturalne o wysokiej ekspresji w hipokampie) i G72 miały wpływ zarówno na zaburzenia dwubiegunowe i (lub) schizofrenię, odkryto również wpływ tych genów na dysfunkcje hipokampu i zmienne neuropoznawcze w pamięci funkcjonalnej i krótkotrwałej.²⁸⁻³¹

Potwierdza to związek genów schizofrenii z genami chorób organicznych i stanowi przyczynek do klasyfikacji wymiarowej/kategorialnej.

CHOROBA AFEKTYWNA DWUBIEGUNOWA

Wpływ czynników genetycznych w etiologii choroby afektywnej dwubiegunowej wynosi około 80%. Przeprowadzone badania sprzężeń wyodrębniły głównie chromosomy 12 i 21 oraz 3q29, 5q31-33, 11p15, 15q11-13, 18q22-23.

Badając geny na chromosomie 12q24.31, stwierdzono asocjację z leżącymi tam genami KIAA1595, FLJ22471 i HM74. Zbadano również związek z innymi genami zlokalizowanymi w obszarach sprzężeń, jednak niezbadany jest jeszcze ich udział w etiologii choroby.³²⁻³⁴

CHOROBA AFEKTYWNA JEDNOBIEGUNOWA

Dokładne określenie komponentu genetycznego jest trudne w przypadku tego zaburzenia, ale wzrasta ono wraz ze stopniem pokrewieństwa z osobą chorą. Dla krewnych pierwszego stopnia wynosi ono 15–30%. Wytypowane regiony chromosomowe to głównie: 1p36 (gen *MTHFR*), 12q23.3- -q24.11 (gen *DAO*) i 13q31.1-q31.3 oraz 15q25.3-26.2.³⁵

Jak wcześniej wspomniano, choroby psychiczne nie dziedziczą się wg praw Mendla, nie są chorobami warunkowymi przez jeden gen – co komplikuje analizę genetyczną. Złożoność problemu przekłada się jeszcze na fakt, że niektóre geny warunkują nie tylko jedno zaburzenie. Mogą to wyjaśnić wspólne objawy kliniczne czy częstość występowania tych chorób. W schizofrenii i chorobie afektywnej dwubiegunowej takim wspólnym genem jest *DISC1*, odgrywający rolę w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu. Również *BDNF* – gen wpływający na rozwój ośrodkowego układu nerwowego, jest związany ze schizofrenią oraz chorobą afektywną dwubiegunową. Na wspólne podłoże genetyczne tych chorób wskazują wyniki badań sprzężeń, typujące te same obszary chromosomów, na przykład 13q32 lub 22q11.^{36,37}

Genetyczne predyktory leczenia

Jest wiele przykładów odkryć predyspozycji do chorób genetycznych i wykorzystania ich w terapii. Technologia wykrywania patologicznych polimorfizmów ewoluuje tak jak odkrycia

nowych leków. To właśnie różnice genetyczne mogą powodować brak skuteczności leku, zmienną u różnych pacjentów wrażliwość na lek (silne działania niepożądane). Mogą też pomóc w ustaleniu właściwych dawek dla poszczególnych chorych albo powodować różną odpowiedź na leczenie. Próby znalezienia wariantów genów są jednak ograniczone małą liczbą badanych osób – często obejmują 1 marker (1 gen), są to próby kliniczne nierandomizowane.

Badania farmakogenetyczne w psychiatrii, pomimo złożoności tych zaburzeń, są bardzo ważne. Niosą nadzieję na podniesienie terapii psychiatrycznej do poziomu, jaki osiągnięto w terapii złożonych chorób somatycznych, takich jak choroby serca, w których leczy się modyfikowalne, określone genetycznie cechy ryzyka, takie jak stężenie cholesterolu i ciśnienie tętnicze, aby zwiększyć ryzyko rozwoju widocznych stanów patologicznych.⁴⁶

Przyszłość

Międzynarodowe Towarzystwo Genetyki Psychiatrycznej wydało opinie na temat dostępnych na rynku testów genetycznych dotyczących chorób psychicznych. Taki testy mogą być wykorzystywane do wczesnego diagnozowania zaburzeń rozwoju albo do przewidywania odpowiedzi pacjenta na konkretne leczenie lub też w celu uniknięcia działań niepożądanych. Bardzo ważna jest przydatność analityczna i diagnostyczna tych testów. Ale zanim zostaną wprowadzone do diagnostyki, należy dokładnie ustalić, czy faktyczne potwierdzą one rozpoznanie. Obecnie nie ma testów genetycznych do diagnozowania większości zaburzeń psychicznych.

Należy podkreślić istotność dyskusji dotyczącej testów genetycznych w psychiatrii. Z pewnością mogą wnieść do diagnostyki i leczenia wiele dobrego, przyspieszyć odpowiedź na wybrane leki, przewidzieć działania niepożądane. Ale jest to również narzędzie bardzo niebezpieczne. Informacje dotyczące genotypu chorego i jego podatności na chorobę psychiczną należy właściwie zinterpretować, zachować wytyczne dotyczące poufności, odpowiednio przekazać wynik pacjentowi i rodzinie. Wynik nie będzie wtedy wyrokiem, a tylko wskazówką. Reasumując – testy genetyczne będą w powszechnym użyciu dopiero wtedy, gdy ich użyteczność kliniczna przewyższy znacznie ryzyko związane z konsekwencją ich wykonywania.⁴⁷

Piśmiennictwo

1. Buxbaum J, Baron-Cohen S, Devlin B. Genetics in psychiatry: Common variant association studies. *Molecular Autism* 2010; 1:6 doi:10.1186/2040-2392-1-6
2. Kempf L, Meyer-Lindenberg A. Imaging Genetics and Psychiatry. *Focus*. 2006;4:327-338.
3. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics*, 3rd ed. New York: Garland Publishing, 2004.
4. Hall JM, Friedman L, Guenther C, et al. Closing in on a breast cancer gene on chromosome 17q. *Am J Hum Genet*. 1992;50:1235-1242.
5. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature*. 1983;306:234-238.

6. St. George-Hyslop PH, Tanzi RE, et al. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science*. 1987;235:885–890.
7. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*. 2005;10:40–68.
8. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*. 1996;273:1516–1517.
9. Leboyer M, Bellivier F, Nosten-Bertrand M, et al. Trends Neurosci. 1998 ;21(3):102-105. Review. Psychiatric genetics: search for phenotypes.
10. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):636-645.
11. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*. 1995; 376:572–575.
12. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998;80:1–27.
13. Prasad KM, Chowdari KV, Nimgaonkar VL, et al. Genetic polymorphisms of the RGS4 and dorsolateral prefrontal cortex morphometry among first episode schizophrenia patients. *Mol Psychiatry*. 2005;10:213–219.
14. Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR. Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis. Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:141–151.
15. Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*. 2004;75:807–821.
16. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*. 2003;23:6690–6694.
17. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917–6922.
18. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:6186–6191.
19. Yang CR, Seamans JK. Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci*. 1996; 16:1922–1935.
20. Seamans J, Gorelova N, Durstewitz D, et al. Bidirectional regulation of GABAergic inhibition in the prefrontal cortex by dopamine (abstract). *Soc Neurosci*. 2000;30:1430.
21. Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci*. 2005;8:594–596.
22. Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, et al. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:12604–12609.
23. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2004;16:260–283.
24. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002;71(4):877-892. Epub 2002 Jul 23.
25. Begni S, Popoli M, Moraschi S, et al. Association between the ionotropic glutamate receptor kainate 3 (GRIK3) ser310ala polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):416-418.
26. Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*. 2004;9:14–27.
27. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, et al. Genome scan metaanalysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2003;73:34–48.
28. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112:257–269.
29. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003;23:6690–6694.
30. Goldberg TE, Straub RE, Callicott JH. The g72/g30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2022–2032.
31. Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:8627–8632.
32. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2004;16:260–283.
33. Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:3–19.
34. Craddock N, Jones I. Molecular genetics of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2001;41 (supl.):128–133.
35. Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, et al. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet*. 2004; 74: 1154–1167.
36. Skibinska M, Hauser J, Czerni PM, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biol Psychiatry* 2004;5: 215–220.
37. Berrettini W. Bipolar disorder and schizophrenia: not so distant relatives? *World Psychiatry* 2003;2:68–72.
38. Higuchi S, Matsushita S, Kashima H. New findings on the genetic influences on alcohol use and dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19:253–265.
39. Dick DM, Bierut IJ. The genetics of alcohol dependence. *Curr Psychiatry Rep*. 2006;8:151–157.
40. Long JC, Knowler WC, Hanson RL, et al. Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosomal-wide scan in an American Indian population. *Am J Med Genet*. 1998;81:216–221.
41. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 1998;81:207–215.
42. Yoshida A, Ikawa M, Hsu LC, Tani K. Molecular abnormality and cDNA cloning of human aldehyde dehydrogenases. *Alcohol*. 1985;2:103–106.
43. Lieber CS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. *N Engl J Med* 1988;319:1639–1650.
44. Samochowicz J, Kucharska-Mazur J, Grzywacz A, et al. Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence. *Neurosci Lett*. 2006;410:1–5.
45. Krystal JH, Staley J, Mason G, et al. Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63: 957–968.
46. Insel TR, Quirion R. Psychiatry as a clinical neuroscience discipline. *JAMA*. 2005;294:2221–2224
47. www.ashg.org/pdfl/dtc_statement.pdf

piśmiennictwo ze str. 33

1. Sullivan PF. Spurious genetic associations. *Biol Psychiatry* 2007;61:1121–6.
2. Ioannidis JP, Trikalinos TA. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials* 2007;4:245–53.
3. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene x environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 2009;65:211–9.
4. Munafò MR, Freimer NB, Ng W, Ophoff R, Veijola J, Miettunen J, et al. 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009; 150B:271–81.
5. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 63:852–7.
6. Field M, Munafò MR, Franken IH. A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychol Bull* 2009;135:589–607.
7. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
8. Munafò MR, Stothart G, Flint J. Bias in genetic association studies and impact factor. *Mol Psychiatry* 2009;14:119–20.
9. Munafò MR, Attwood AS, Flint J. Bias in genetic association studies: effects of research location and resources. *Psychol Med* 2008;38:1213–4.
10. Martinson BC, Anderson MS, de Vries R. Scientists behaving badly. *Nature* 2005;435:737–8.
11. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–78.