

Zakład Pielęgniarstwa Klinicznego i Rehabilitacyjnego PAM w Szczecinie*
Kierownik: p.o. dr n. med. Anna Hajduk
Clinical Nursing and Rehabilitation Unit Pomeranian Medical University, Szczecin*
Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie**
Kierownik: prof.dr hab. Jan Horodnicki
Department of Psychiatry Pomeranian Medical University, Szczecin**

ANNA HAJDUK*, JERZY SAMOCHOWIEC**, SZYMON SYREK**

***A search for associations between chosen COMT, MAO-A,
5-HTT_LPR gene variants and occurring of anxiety disorders***

**Poszukiwanie zależności pomiędzy wybranymi wariantami genów COMT,
MAO-A, 5-HTT_LPR a występowaniem zaburzeń lękowych**

Od dawna poszukiwano genów odpowiedzialnych za występowanie zaburzeń lękowych. W niniejszej pracy do badań zaburzeń lękowych na podstawie dostępnych danych z literatury wybrano geny: enzymu COMT (katecholo-tleno-metylotransferazy), enzymu MAO-A (monoaminoooksydazy A) oraz transportera serotoniny 5-HTT_LPR.

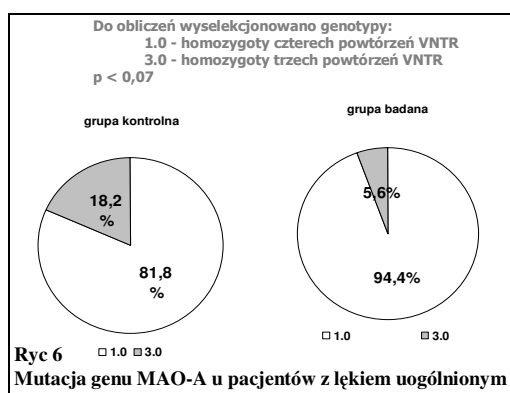
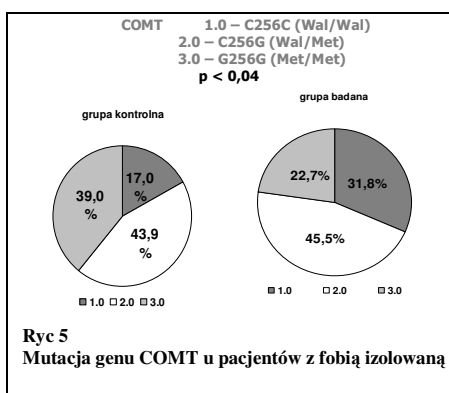
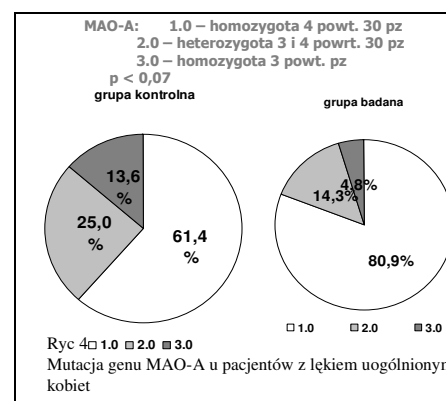
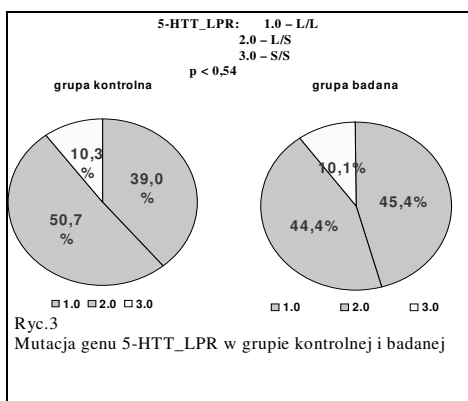
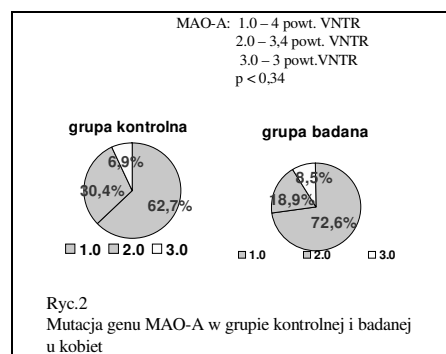
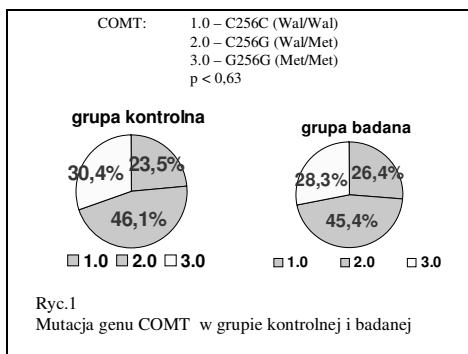
Celem badań była próba odszukania wymiernych, obiektywnych powtarzalnych cech biologicznych takich jak warianty genów, które zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych.

MATERIAŁ I METODY

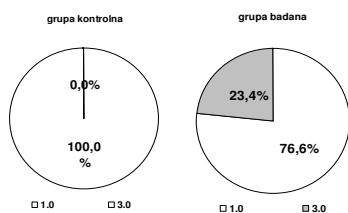
Badania przeprowadzono w latach 2000-2002 w Katedrze i Klinice Psychiatrii PAM w Szczecinie. Przebadano 103 nie spokrewnione ze sobą osoby (79 kobiet i 24 mężczyzn), które spełniały kryteria zaburzeń lękowych (napady paniki, zespół lęku uogólnionego, zespół fobii) wg „Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób”, wersja X (ICD-10; Międzynarodowej Organizacji Zdrowia) [5]. Grupa kontrolna obejmowała 100 osób nie powiązanych więziami rodzinnymi (93 kobiet, 7 mężczyzn), które wiekiem odpowiadały grupie badanej i nie wykazywały chorób neuropsychicznych.

Do badań genetycznych wykorzystano następujące metody: izolowanie ludzkiego genomowego DNA [4], polimerazową reakcję łańcuchową (PCR) [3], elektroforezę na żelu agarowym, na żelu Metephor [6].

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

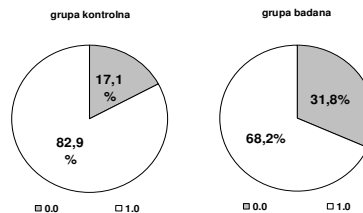


Do obliczeń wyselekcjonowano:
 1.0 - homozygoty bez delecji 44pz w promotorze
 3.0 - homozygota z delecją 44pz w promotorze
 $p < 0,06$



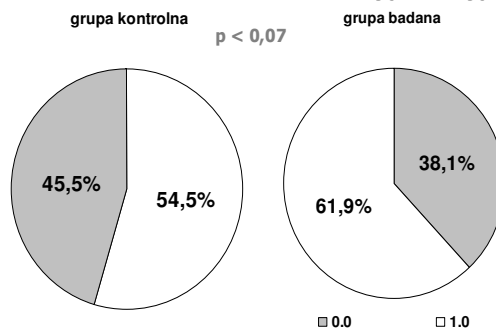
Ryc 7
 Mutacja genu 5-HTT_LPR u pacjentów z agorafobią

0.0 - allele bez mutacji
 1.0 - allele zawierające mutacje
 $p < 0,07$



Ryc 8
 Nośnik mutacji genu COMT u pacjentów z fobią izolowaną

0.0 - allele bez mutacji
 1.0 - allele zawierające mutację
 $p < 0,07$



Ryc 9
 Nośnik mutacji genu 5-HTT u pacjentów z lękiem uogólnionym

Nie udało się wykazać asocjacji polimorfizmów genów COMT, MAO-A, 5-HTT_LPR z występowaniem zaburzeń lękowych w grupie badanej i grupie kontrolnej. (Ryc.1,2,3)

Natomiast prezentowane wyniki badań własnych wykazały zależność pomiędzy występowaniem fobii izolowanej a polimorfizmem genu COMT ($p < 0,07$). Aktywność genotypu C256C Wal/Wal predysponuje do częstszego występowania fobii izolowanej, natomiast genotyp G256G Met/Met wydaje się mieć znaczenie ochronne przed występowaniem tego zaburzenia. (Ryc.8)

Stwierdzono ponadto tendencję do częstego występowania 4 powtórzeń VNTR genu MAO-A u kobiet z lękiem uogólnionym ($p < 0,07$). (Ryc.4,6)

Wystąpił ponadto trend ($p < 0,07$) do częstego występowania alleli nośnika mutacji genu 5-HTT_LPR u pacjentów z lękiem uogólnionym. (Ryc.9)

Stwierdzono związek polimorfizmu genu COMT z fobią izolowaną w przypadku gdy do badań wyselekcjonowano tylko homozygoty C256C (Wal/Wal) i G256G (Met/Met) ($p < 0,04$). (Ryc.5) Częstsze było występowanie homozygoty C256C Wal/Wal. Ostatnio przeprowadzone badania donoszą, iż nie stwierdzono zależności między występowaniem zespołu lęku napadowego a polimorfizmem genu kodującego transporter serotoninowy [1].

Powyższe badania zdają się potwierdzać powyższą tezę, ponieważ nie udało się znaleźć powiązań pomiędzy występowaniem napadów paniki, a polimorfizmami wyselekcjonowanych genów. Wystąpił natomiast trend ($p < 0,06$) do występowania mutacji genu 5-HTT genotypów homozygot z delecją 44 pz w promotorze i bez delecji u pacjentów z agorafobią. (Ryc.7) Opierając się na amerykańskiej klasyfikacji chorób psychicznych DSM-IV [2],

która łączy agorafobię z napadami paniki, można by przypuszczać, że istnieje wpływ polimorfizmu genu dla transportera serotoniny na występowanie tendencji do napadów paniki i agorafobii [8].

Niniejsze badania potwierdzają brak związku pomiędzy występowaniem fobii społecznej a polimorfizmami genów COMT, MAO-A, 5-HTT_LPR. Podobne założenia teoretyczne wnosili wcześniej Velting i in. [7].

Złożoność reakcji pomiędzy genotypem, a predyspozycją do występowania określonych zaburzeń lękowych wskazuje na konieczność wielu dalszych badań potwierdzających obiektywizm tych poszukiwań oraz powtarzalność określonych wariantów genów.

WNIOSKI

1. Wyodrębniono mutacje genów, które predysponują do wystąpienia lęku uogólnionego, fobii izolowanej (prostej, specyficznej), oraz agorafobii.

PIŚMIENNICTWO

1. Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. red.: *Psychiatria*, Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2002, 365.
2. Bilikiewicz A., Strzyżewski W., *Psychiatria*. Podręcznik dla studentów medycyny., PZWL, Warszawa 1992, 104-105.
3. Di Bella D., Batalano M., Balling U., Smeraldi E., Lesch K.P.,: Systematic screening for mutations in the coding region of the human serotonin transporter (5-HTT) gene using PCR and DGGE. *Am.J. Med. Genet.*, 1996, 67, 541-545.
4. Hauser J., Czarny-Ratajczak M., *Badania genetyczne w psychiatrii*. *Psychiatria tom I*, Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J – red. Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2002, 96-115.
5. Perna G., Bernardeschi L., Caldirola D. & Garberi A. Personality dimension in panic disorder: state v siehe trait issues. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*. 1992, 8, 49-54.
6. Samochowiec J., *Molekularno – biologiczne mechanizmy zespołu zależności alkoholowej*. Germany Shaker Verlag 1999.
7. Velting ON., Albano AM.; Current trends in the understanding and treatment of social phobia In *Youth.: J. Child Psychol. Psychiatr.* 2001, 42, 1, 127-140.
8. Zaubler TS., Katon W. Panic disorder in the general medical setting. *J. Psychosom. Res.* 1998 44, 25-42.

STRESZCZENIE

Celem badania było poszukiwanie zależności pomiędzy występowaniem określonych mutacji w genach, które mogą brać udział w polietiologii zaburzeń lękowych. Przebadano 103 osoby (75 kobiet i 24 mężczyzn), które spełniały kryteria zaburzeń lękowych (napady paniki, zespół lęku uogólnionego, zespół fobii) wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób. Wersja X. (ICD – 10 Międzynarodowej Organizacji Zdrowia), oraz 100 osób nie wykazujących zaburzeń neuropsychicznych. Do badań wyselekcjonowano 3 geny kandydujące: gen nośnika serotoniny 5HTT_LPR (SLC6A4), gen monoaminooksydazy A (MAO-A) oraz gen katecholo-tleno-metylotransferazy (COMT).

Nie znaleziono związku pomiędzy poszczególnymi genami, a występowaniem zaburzeń lękowych w całej grupie badanej. Natomiast w przypadku wybranych rodzajów zaburzeń

lękowych wyodrębniono mutacje genów, które predysponują do wystąpienia lęku uogólnionego, fobii izolowanej oraz agorafobii. Relacje pomiędzy genotypem, a określonym zaburzeniem są bardzo złożone, dlatego też powyższe wyniki wymagają wielu dalszych badań celem ich potwierdzenia.

SUMMARY

Aims: A search for associations between certain gene mutations which can be involved in polietiology of anxiety disorders.

Material: Study comprised 103 patients (75 women and 24 men), fulfilling criteria of anxiety disorders (panic disorders, general anxiety disorders, phobic disorders) according to International Disease Classification Version X (ICD – 10 World Health Organization), and 100 persons (93 women, 7 men), without neuropsychic disorders.

Methods: Three candidate genes were selected: serotonin transporter gene 5HTT_LPR (SLC6A4), monoaminooxydase A gene (MAO-A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene.

Results: There were no associations found between anyone of genes and anxiety disorders occurrence in whole study group. But in chosen modes of anxiety disorders gene mutations were found, which predispose to general anxiety, isolated phobia and agoraphobia. These associations between genotype and disorders are very complicated and further investigations are needed to confirm this issues.

Conclusion: Although gene mutations, which predispose to general anxiety, isolated phobia and agoraphobia were found further studies on more patients are needed to confirm this statement.