

Farmakogenomika leków przeciwdepresyjnych

Pharmacogenomics of antidepressants

Joanna Hauser

Pracownia Genetyki Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii, Akademia Medyczna w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2006; 1, 1: 43–48

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Joanna Hauser, Pracownia Genetyki Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii, Akademia Medyczna, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. +48 61 849 15 16, e-mail: jhauser@amp.edu.pl

Streszczenie

Czynniki genetyczne mają istotne znaczenie w zróżnicowanym osobniczo efekcie działania leków oraz związane są z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych. Celem badań farmakogenetycznych jest ocena wpływu czynników genetycznych na przebieg terapii i występowanie objawów ubocznych. Badania farmakogenetyczne dotyczą analizy genów kandydujących, które związane są z farmakokinetycznym i farmakodynamicznym mechanizmem działania leków. Przedmiotem badań farmakogenetycznych leków przeciwdepresyjnych jest najczęściej analiza polimorfizmów genów związanych z neuroprzekaznictwem serotonergicznym i noradrenergicznym. Wyniki wielu badań asocjacyjnych wskazują na związek polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny z efektem leczenia selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny. Badania farmakogenomiczne dotyczą badania całego genomu, tj. badania polimorfizmu genów, badania ekspresji genów oraz badania proteomu w odniesieniu do efektu terapeutycznego leku. Zakłada się, że w przyszłości wyniki badań farmakogenomicznych pozwolą na predykcję dotyczącą skuteczności leku i ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych.

Słowa kluczowe: farmakogenetyka, farmakogenomika, leki przeciwdepresyjne.

Abstract

Genetic factors are believed to play a major role in the variation of treatment response and the incidence of adverse effects of medications. Pharmacogenetics is concerned with the role of genetic factors in predicting drug response and adverse effects. This requires some knowledge of either the drug's pharmacokinetic or pharmacodynamic profile so that candidate genes can be studied. Considering the hypothesis for the mechanism of action of antidepressants, most pharmacogenetic studies have concentrated on polymorphisms in genes involved in the serotonergic and noradrenergic system. Many studies have reported an association between the response to SSRI and 5-HTTLPR polymorphism. The aim of pharmacogenomic is to study the relationship between whole genome factors including the expressed transcriptome and proteome and drug response. It is hoped that pharmacogenomic studies will lead to the prediction of response to antidepressants and reduction of adverse effects.

Key words: temperament, 5-HTT, DAT1, DRD4, polymorphism

Wstęp

Według Raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zaburzenia depresyjne występują u ok. 20% populacji europejskiej. Przewiduje się też, że w najbliższych latach coraz więcej osób będzie wymagało leczenia z powodu depresji. Liczba przepisywanych leków przeciwdepresyjnych dramatycznie wzrasta, w Europie w 1990 r. przepisano 3,5 mln standardowych dawek, a w 2000 r. aż 7 mln (IMS Health 2002). De-

presja jest związana z zaburzeniami w funkcjonowaniu społecznym pacjentów, a także z ryzykiem samobójstwa, ryzyko to dotyczy ok. 15% pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem depresji (Guze i Robins 1970).

Od ponad pół wieku w psychiatrii stosowane są leki przeciwdepresyjne o zróżnicowanym mechanizmie działania. Jednak u ok. 30–40% chorych pierwszy przypisany lek nie jest w pełni skuteczny, co więcej – jego skuteczność można oceniać dopiero po 6 tyg. terapii (Doris i wsp.

1999). Farmakoterapia lekami przeciwdepresyjnymi jest związana także z występowaniem objawów niepożądanych, co często wiąże się z odstąpieniem leku przez pacjenta (O'Reily i wsp. 1994, Goldberg 1998).

W ostatnich latach wielkie nadzieje pokłada się w badaniach genetycznych, które w przyszłości będą pomocne w indywidualnym wyborze leku dla pacjenta. Celem tych badań jest określenie genetycznych czynników prognostycznych dotyczących klinicznego efektu działania leku, jak i prawdopodobieństwa występowania objawów ubocznych (Gurwitz, Weizman 2004; Johnson 2003; Kirchheiner i wsp. 2004; Lerer i Macciardi 2002). Farmakogenomika dotyczy analizy molekularnej całego genomu, a więc badań polimorfizmów genów, badań ekspresji genów oraz badań proteomicznych, natomiast przedmiotem badań farmakogenetycznych jest ocena związku między polimorfizmem wybranych genów a efektem terapii (Aitchison i wsp. 2005; Mancama i Erwin 2003).

Farmakogenetyka

W badaniach farmakogenetycznych analizowany jest związek pomiędzy czynnikami genetycznymi a wynikiem leczenia określonym lekiem (Vogel 1959). Farmakogenetyka łączy zatem różnice w reakcji na lek (fenotyp) z różnicami w strukturze genu (genotyp).

Najczęściej stosowaną metodą badań farmakogenetycznych jest badanie asocjacyjne tzw. genów kandydujących. Pierwszym etapem tych badań jest analiza farmakologicznego mechanizmu działania leku, a więc wskazanie, które geny (geny kandydujące) mogą być teoretycznie związane z odpowiedzią na leczenie (np. geny kodujące białka receptorów serotoninowych, które są miejscem działania leków przeciwdepresyjnych). Następnie, przy zastosowaniu metod biologii molekularnej określane są polimorficzne formy wybranego genu kandydującego. Kolejnym etapem badań jest badanie asocjacyjne, tj. porównanie rozkładu alleli badanych polimorfizmów genów pomiędzy grupą pacjentów, u których stosowanie leku wiązało się z poprawą stanu psychicznego w porównaniu z osobami, u których lek był nieskuteczny. To, czy określony allel/genotyp jest związany z efektem terapii stwierdza się poprzez wykazanie, że występuje on częściej u osób, u których lek był nieskuteczny (Schafer 1999; Serretti 2002).

Genetycznie uwarunkowane różnice dotyczącej skuteczności leków przeciwdepresyjnych zwią-

zane są z farmakokinetycznym i farmakodynamicznym mechanizmem działania leku.

Badania farmakologiczne wskazują, że większość leków przeciwdepresyjnych działa poprzez wpływ na układ serotonergiczny i noradrenergiczny (Schildkarut 1965; Lapin i Oxenkrug 1969). W badaniach farmakogenetycznych analizowane są zatem geny kodujące białka, związane z układem serotonergicznym i noradrenergicznym.

Najwięcej badań farmakogenetycznych leków przeciwdepresyjnych dotyczyło polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny (SERT). Mechanizm działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) jest związany z SERT, który odpowiada za wychwyt zwrotny serotoniny z przestrzeni synaptycznej (Stahl 1968). Najczęściej badany polimorfizm tego genu jest polimorfizm w promotorze genu, który charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad. Polimorfizm ten (5-HTTLPR) jest związany ze zróżnicowaną aktywnością transkrypcyjną genu. Badania ekspresji SERT w płytkach krwi i w komórkach limfoblastów wykazały 3-krotnie niższą aktywność transkrypcyjną allelu *s* (*short*) z delecją 44 par zasad, niż allelu *l* (*long*) (Greenberg i wsp. 1999).

W 1998 r. Smeraldi i wsp. jako pierwsi opisali związek polimorfizmu 5-HTTLPR z wynikami leczenia fluwoksaminą. Wyniki badań farmakogenetycznych wskazały na związek genotypu *l/l* i genotypu *l/s* z pozytywnym wynikiem leczenia, natomiast brak skuteczności fluwoksaminy obserwowano u osób z genotypem *s/s* (Smeraldi i wsp. 1998). W kolejnym badaniu grupy z Mediolanu, potwierdzono związek częstszego występowania allelu *s* z gorszym efektem leczenia fluwoksaminą i paroksetyną (Zanardi i wsp. 2001; Zanardi i wsp. 2000). Kolejne badania obejmujące grupę kaukaską potwierdziły korelację pomiędzy genotypem *s/s* a brakiem skuteczności terapeutycznej leków przeciwdepresyjnych: citalopramu (Arias i wsp. 2001), sertraliny (Durham i wsp. 2003), paroksetyny (Pollock i wsp. 2000) fluoksetyny (Rausz i wsp. 2002). W badaniach asocjacyjnych polimorfizmu 5-HTTLPR wykazano też związek genotypu *s/s* z ryzykiem wystąpienia zespołu maniakalnego w czasie stosowania leków przeciwdepresyjnych (Mundo i wsp. 2001).

Wyniki powyższych badań wskazują na znaczenie polimorfizmu 5-HTTLPR w farmakoterapii SSRI w populacji kaukaskiej. Natomiast w populacji azjatyckiej stwierdzono asocjację po-

między homozygotycznym genotypem (s/s) a pozytywnym efektem leczenia fluoksetyną, paroksetyną, fluwoksaminą (Kim i wsp. 2000; Yoshida i wsp. 2002).

Przyczyna zasadniczych różnic w wynikach badań europejskich i azjatyckich nie jest w pełni zrozumiała. Wskazuje się na istotne znaczenie różnic etnicznych badanych grup pacjentów. Rozkład genotypów w obu grupach etnicznych jest zróżnicowany, częstość allelu s w populacji kaukaskiej szacuje się na 50%, natomiast w populacji japońskiej na 80% (Gelernter i wsp. 1999). Możliwe jest też, że polimorfizm 5-HTTLPR jest sprzężony z innym jeszcze nieznanym funkcjonalnym polimorfizmem, co wyjaśniałoby różnice w wynikach badań grupy kaukaskiej i azjatyckiej.

Badania farmakogenetyczne leków przeciwdepresyjnych dotyczą też innych genów związanych z neuroprzekaznictwem serotonergicznym. Hydroksylaza tryptofanu (TPH) jest enzymem związanym z biosyntezą serotoniny, stąd gen kodujący TPH jest analizowany w badaniach farmakogenetycznych leków przeciwdepresyjnych. Serretti i wsp. analizowali zależność między polimorfizmem A218C a efektem leczenia depresji w grupie 121 pacjentów. Wyniki badań wskazują, że genotyp A/A jest związany z gorszymi wynikami leczenia paroksetyną (Serretti i wsp. 2001). Genotyp A/A jest związany z mniejszą syntezą serotoniny (Jonsson i wsp. 1997).

Gen kodujący receptor 5HT2A jest kolejnym genem kandydującym w badaniach genetycznych leków przeciwdepresyjnych. W dotychczasowych badaniach nie wykazano korelacji pomiędzy polimorfizmem genu 5HT2A a efektem leczenia przeciwdepresyjnego (Minov i wsp. 1999).

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych jest związany z układem noradrenergicznym (Correa i wsp. 2001) oraz dopaminergicznym (Clark 1996).

W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono związku polimorfizmów genu kodującego transporter noradrenaliny z wynikami leczenia przeciwdepresyjnego (Miller i wsp. 2001). Również w badaniach asocjacyjnych genów kodujących receptory dopaminowe DRD2, DRD4 nie wykazano związku polimorfizmu tych genów z efektem terapii fluwoksaminą (Serretti i wsp. 2001).

Zaburzenia depresyjne związane są z zaburzeniami neuroplastyczności synaptycznej (Manji i wsp. 2001). Badania ostatnich lat wskazują, że

długotrwałe stosowanie leków przeciwdepresyjnych wpływa na ekspresję genów kodujących neurotrofiny, związane z mechanizmami plastyczności synaptycznej. Czynniki neurotrofowe pochodzenia mózgowego (BDNF) wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych (Altar i wsp. 1992), serotonergicznych (White i wsp. 1994) i cholinergicznych (Lindsay 1995).

BDNF jest związany z receptorem błonowym TrkB (*tyrosine-kinase-B*). Związanie BDNF z receptorem prowadzi do aktywacji złożonych wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów (Duman 2002). W kilku badaniach obserwowano wzrost poziomu BDNF w surowicy krwi u osób leczonych lekami przeciwdepresyjnymi (Gonul i wsp. 2005; Avdemir i wsp. 2005). U nieleczonych pacjentów obserwowano natomiast obniżony poziom BDNF w surowicy krwi, wykazano też korelację poziomu BDNF z nasileniem objawów depresji (Duman 2004). W pojedynczych badaniach farmakogenetycznych wykazano związek polimorfizmu genu kodującego BDNF z efektem leczenia fluoksetyną (Tsai i wsp. 2003).

Ostatnio wskazuje się, że wzrost poziomu kortyzolu, hormonu związanego ze stresem, powoduje obniżenie poziomu BDNF (Schule i wsp. 2006; Duman i Monteggia 2006). Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) od wielu lat opisywane są w depresji (Holsboer 2000). W pojedynczych badaniach analizowano związek genów regulujących układ HPA z efektem leczenia przeciwdepresyjnego. Grupa badaczy z Monachium wykazała asocjację polimorfizmu genu związanego z receptorem glukokortykoidowym – *FKBP5*, z efektem leczenia przeciwdepresyjnego (Binder i wsp. 2004).

Farmakogenomika

W przedstawionym przeglądzie piśmiennictwa, badania farmakogenetyczne depresji dotyczyły analiz asocjacyjnych pojedynczych polimorfizmów genów związanych z farmakologicznym mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych. Ten model badań nie uwzględnia jednak złożonego mechanizmu działania leków (udziału czynników środowiskowych oraz interakcji wielu genów).

Realizacja projektu poznania genomu człowieka, tj. odczytanie ludzkiego genomu, stworzyła nowe możliwości badań w naukach medycznych. W ciągu ostatnich lat, w dobie post-genomu obserwujemy znaczny postęp technologiczny w dziedzinie genetyki molekularnej, prowadzo-

ne są badania sekwencjonowania całego genomu, badania ekspresji setek genów oraz badania proteomiczne.

Genom człowieka obejmuje ok. 30–36 tys. genów kodujących białka, natomiast białek oznaczonych w ludzkim proteomie jest ok. 500 tys. Genetyczna różnorodność osobnicza obejmuje 0,5% całej sekwencji genomu. Najmniejszymi zmianami powodującymi tę indywidualną różnorodność są polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP), które występują z częstością większą niż 1% w populacji. W bazach danych katalogowane są zmiany sekwencji DNA, wykorzystywane w badaniach genetycznych. W największej dostępnej obecnie bazie danych zawartych jest ponad 10 mln SNP (*International Human Genome Sequencing Consortium*, 2001). Analizę asocjacji przeprowadza się przy zastosowaniu analizy SNP a także na podstawie analizy haplotypów, czyli układu markerów na pojedynczej nici DNA. Jest to najbardziej wskazany przy obecnym stanie wiedzy model badań genów w chorobach złożonych. Wynika on z nowych informacji o tym, w jaki sposób zorganizowany jest genom, a dokładniej z obserwacji, które wykazały obecność bloków haplotypów charakteryzujących się nierównowagą sprzężeń (Johnson i wsp. 2001).

Poziom ekspresji genów zmienia się w zależności od stanów fizjologicznych i chorobowych, a także w zależności od wpływu czynników środowiskowych. Badanie ekspresji genów polega na analizie ilości i jakości transkryptów mRNA. Badanie to pozwala na stwierdzenie, które geny zmieniły ekspresję, np. po podaniu leku. Najczęściej w badaniach genomu stosowane są techniki macierzy, technologia ta pozwala na analizę sekwencji wielkiej liczby cząsteczek DNA i komputerowe przetwarzanie uzyskanych wyników. Technologia ta umożliwia określenie ekspresji tysięcy genów działających w komórce w tym samym czasie (Legutko 2001).

W 2001 r. powstał projekt *Organizacja proteomu ludzkiego* (*Human Proteome Organisation* – HUPO/<http://WWW.HUPO.org>), którego celem jest poznanie potranslacyjnych modyfikacji białek w stanach chorobowych, a także po zastosowaniu farmakoterapii. Badania proteomiczne w psychiatrii polegają na poszukiwaniu biomarkerów białkowych, które miałyby znaczenie diagnostyczne, a także predykcyjne w przypadku farmakoterapii (Aitchison i wsp. 2005).

Badania farmakogenomiczne w psychiatrii są jednak obecnie na wstępnym etapie.

Projekt: GENDEP – *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression*; www.gendep@iop.kcl.ac.uk

Ostatnio realizowane są w Europie badania wieloośrodkowe, w Wielkiej Brytanii projekt GENPOD, w Niemczech projekt *Depresja, samobójstwo*. Projekty te obejmują jednak klasyczny model badań farmakogenetycznych, nie prowadzi się badań ekspresji genów i badań proteomicznych.

Obecnie, w ramach VI Programu Europejskiego realizowane jest wieloośrodkowe badanie europejskie (GENDEP), obejmujące populację 1100 chorych z diagnozą depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, z różnych krajów europejskich, takich jak: Wielka Brytania, Irlandia, Szwecja, Słowenia, Chorwacja, Niemcy, Włochy, Belgia, Dania oraz Polska. Koordynatorem projektu jest prof. Peter McGuffin z *King's College* Instytutu Psychiatrii w Londynie.

W badaniu tym stosowane są w sposób randomizowany dwa leki przeciwdepresyjne: escitalopram oraz nortryptylina (leki o różnicowanym mechanizmie działania farmakologicznego). Prospektywnie, przez 6 mies. oceniana jest skuteczność terapeutyczna wybranych leków, jak i szczegółowa analiza objawów niepożądanych. GENDEP jest projektem farmakogenomicznym, obejmuje analizę nie tylko polimorfizmów genów, ale i badanie ekspresji genów i badanie proteomiczne.

Jest to projekt zintegrowany, tj. obejmujący badania farmakogenomiczne zarówno u chorych na depresję, jak i badania farmakogenomiczne na modelach zwierzęcych depresji (u zwierząt laboratoryjnych stosowany jest także escitalopram i nortryptylina). Taki model pracy pozwala na bezpośrednie przekazywanie informacji dotyczących wyników badań eksperymentalnych na zwierzętach zespołom GENDEP-u, które zajmują się badaniami farmakogenomicznymi dotyczącymi chorych na depresję.

Obecnie ok. 800 pacjentów zostało włączonych do badania GENDEP. Wstępne wyniki badań przedstawiono na konferencji Europejskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w Nicei (4–8 marca 2006 r.). W badaniach asocjacyjnych genów kandydujących wykazano związek między polimorfizmem genu kodującego SERT oraz CYP2C19 a efektem terapii (Huezo-Diaz i wsp. 2006). Zakończenie badań i podsumowanie projektu GENDEP przewidziane jest na rok 2007.

Celem projektu GENDEP jest określenie *genetycznych markerów* związanych z dobrym lub

złym efektem farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi, a także z ryzykiem występowania objawów niepożądanych.

Zakłada się, że w kolejnych pracach wyniki badań GENDEPU będą replikowane, co w konsekwencji przyczyni się do opracowania metod diagnostyki genetycznej w psychiatrii, a w szczególności pomoże lekarzom w indywidualnym doborze leku dla pacjenta.

Podsumowanie

Od kilkunastu lat farmakogenomika staje się coraz bardziej liczącą się dziedziną nauk medycznych. Poznanie genów, których polimorfizmy związane są z efektem leczenia depresji jest pierwszym krokiem w opracowaniu skutecznej metody terapeutycznej. Dla chorób wielogenowych, do których należą zaburzenia psychiczne metoda ta powinna być oparta na badaniu wielu polimorfizmów w różnych genach jednocześnie. Znajomość genetycznych markerów pozwoli na zastosowanie indywidualnie dobranej farmakoterapii. Szybkie tempo rozwoju technik molekularnych (w tym także badanie ekspresji genów, badania proteomiczne) pozwala sądzić, że w przyszłości diagnostyka molekularna będzie szybsza i tańsza, co umożliwi praktyczne zastosowanie wyników badań farmakogenomicznych.

Piśmiennictwo

- Aitchison KJ, Basu A, McGuffin P i wsp. Psychiatry and the "new genetics": hunting for genes for behaviour and drug response. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 91-92.
- Altar CA, Boyan CB, Jackson C i wsp. Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 11347-11351.
- Arias B, Catalan R, Gasto C i wsp. Genetic variability in the promoter region of the serotonin transporter gene is associated with clinical remission of major depression after long term treatment with citalopram. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2 (supl. 1): 9S9.
- Aydemir O, Devenci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261-265.
- Binder EB, Salyakina D, Lichtner P i wsp. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increase recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004; 36: 1319-1325.
- Clark RN, Ashby CR Jr, Dewey SL i wsp. Effect of acute and chronic fluoxetine on extracellular dopamine levels in the caudate-putamen and nucleus accumbens of rat. *Synapse* 1996; 23: 125-131.
- Correa H, Duval F, Claude MM. Noradrenergic dysfunction and antidepressant treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2001; 11: 163-168.
- Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet* 1999; 354: 1369-1375.
- Duman R, Monteggia L. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116-1127.
- Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* 2004; 5: 11-25.
- Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 29-34.
- Durham LK, Webb SM, Milos PM i wsp. The serotonin transporter polymorphism, 5-HTTPR is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003; 4: 4-9.
- Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am J Med Genet* 1999; 88: 61-66.
- Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects. *Arch Fam Med* 1998; 7: 78-84.
- Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F i wsp. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 6: 381-386.
- Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ i wsp. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999; 88: 83-87.
- Gurwitz D, Weizman A. Personalized psychiatry: a realistic goal. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 213-217.
- Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 437-438.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 477-501.
- Huezo-Diaz P, Nash M, Williams R i wsp. Genetic association data from GENDEP, a multicentre European study. 14th AEP Congress, Nicea, 4-8.03 2006. *Eur Psychiatry* 2006; 21 (supl.): S43.
- IMS Health (2002) Prescribing Psycho-Pharmaceuticals in Selected Regions, 1990-2001: A Specially Commissioned Report. London: IMS Health.
- International Human Genome Sequencing Consortium: initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
- Johnson GC, Eposito BJ, Barratt AN i wsp. Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *Nat Genet* 2001; 29: 233-237.
- Johnson J. Pharmacogenetics: potential for individualized drug therapy. *Trends in Genetics* 2003; 19: 660-665.
- Jonsson EG, Goldman D, Spurlock G i wsp. Tryptophan hydroxylase and catchol-O-methyltransferase gene polymorphism: relationship to monoamine metabolite concentration in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 297-302.
- Kim DK, Lim SW, Lee S i wsp. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-219.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M i wsp. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442-473.
- Lapin I, Oxenkrug G. Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-136.
- Legutko B. Wady i zalety nowoczesnych technik stosowanych w badaniach ekspresji genów. Genetyka molekularna chorób układu nerwowego. XVIII Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN. Dziedzicka-Wasylewska (red.) 2001; 33-38.
- Lerer B, Macciardi F. Pharmacogenetics of antidepressant and mood-stabilizing drugs: a review of candidate-gene

- studies and future research directions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 255-257.
31. Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373: 289-290.
 32. Mancama D, Kerwin RW. Role of pharmacogenomics in individualising treatment with SSRIs. *CNS Drugs* 2003; 17: 143-151.
 33. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-547.
 34. Miller HL, Ekstrom RD, Mason GA. Noradrenergic function and clinical outcome in antidepressant pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24: 617-623.
 35. Minov C, Baghai TC, Schuke C i wsp. Serotonin 2A receptor and transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 1999; 303: 119-122.
 36. Mundo E, Walker M, Cate T i wsp. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant – induced mania in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 539-554.
 37. O'Reilly RL, Bogue L, Singh SM. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicas family with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 467-471.
 38. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH i wsp. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 587-590.
 39. Raus JL, Johnson ME, Fei YJ i wsp. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype influence on SSRI treatment, trial control outcome. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 723-732.
 40. Schafer WR. How do antidepressants work? Prospects for genetic analysis of drug mechanisms. *Cell* 1999; 98:551-554.
 41. Schildkraut J. Catecholamine hypothesis of affective disorders. *Am J Psychiatr* 1965; 122: 509-522.
 42. Schule C, Zill P, Baghai T i wsp. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and dexamethasone/CRH test results in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 1019-1025.
 43. Serretti A, Lilli R, Smeraldi E. Pharmacogenetics in affective disorders. *Eur J Pharmacol* 2002; 438: 117-128.
 44. Serretti A, Zanardi R, Cusin C i wsp. No association between dopamine D2 and D4 receptor gene variants and antidepressant activity of two selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychiatry Res* 2001; 104: 195-203.
 45. Serretti A, Zanardi R, Cusin C i wsp. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 375-380.
 46. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F i wsp. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-511.
 47. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants. Antidepressants have distinct mechanisms of actions. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 5-14.
 48. Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a brain-derived neurotrophic – factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology and antidepressant response. *Am J Med Genet* 2003; 123: 19-22.
 49. Vogel F. Moderne probleme der humangenetik. *Ergebn Inn Med Kinderheilk* 1959; 12: 52-125.
 50. White LA, Eaton MJ, Castro MC i wsp. Distinct regulatory pathways control neurofilament expression and neurotransmitter synthesis in immortalized serotonergic neurons. *J Neurosci* 1994; 14: 6744-6753.
 51. Yoshida K, Ito K, Sato K i wsp. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 383-386.
 52. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D i wsp. 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.
 53. Zanardi R, Serretti A, Rossini D i wsp. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 323-330.