

POLYMORFISMUS GENU PRO SEROTONINOVÝ TRANSPORTÉR 5-HTT V ETIOLOGII PSYCHIATRICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

souborný článek

Hana Kuželová^{1,2}
Radek Ptáček²
Milan Macek¹

¹Ústav biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN Motol, Praha

²Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

Mgr. Hana Kuželová
Ústav biologie a lékařské genetiky
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
E-mail:
hana.kuzelova@lfmotol.cuni.cz

Podpořeno projektem
VZFN00064203(6112)

SOUHRN

Kuželová H, Ptáček R, Macek M. Polymorfismus genu pro serotoninový transportér 5-HTT v etiologii psychiatrických onemocnění

Serotoninový transportér 5-HTT hraje důležitou roli v serotonergní neurotransmisí a gen kódující tento protein patří mezi nejsledovanější geny v souvislosti s psychiatrickými onemocněními. Vyskytují se dvě základní varianty – krátká (S) a dlouhá (L), o jejichž délce rozhodují repetitivní sekvence v promotorové oblasti genu. Krátká varianta S je spojována s nižší transkripční činností genového promotoru a má souvislost s vyšší senzitivitou k podnětům vyvolávajícím úzkost a strach. Alela L je naopak spojována s nižším výskytem úzkostných a depresivních stavů, ale v souvislosti s některými poruchami pravděpodobně přispívá k projevům vyšší agresivity, psychomotorického neklidu a emoční nestability. Tyto souvislosti jsou v oblasti moderní genetiky a biologické psychiatrie předmětem intenzivního výzkumu a jejich objasnění může výrazným způsobem napomoci porozumění podstatě některých duševních onemocnění, které tak povede k efektivnější léčbě.

Klíčová slova: serotoninový transportér, 5-HTT, genetika, etiologie psychiatrických poruch.

SUMMARY

Kuželová H, Ptáček R, Macek M. Serotonin transporter gene polymorphism in etiology of psychiatric disorders

Serotonin transporter plays an important role in serotonergic transmission and the serotonin transporter gene is under investigation in connection with many psychiatric disorders. There are two main genetic variations in the promoter region of the gene – long (L) allele and a short (S). The S allele is associated with decreased transcriptional efficiency of the promoter leads to reduced serotonin re-uptake in comparison to the long allele which is associated with greater gene expression. The length of polymorphisms are considered to be important mediators of emotional instability and predisposition to mental illness, high trait anxiety, fear-related behavior, negative emotions. The serotonin transporter gene has received much attention in association with psychiatric disorders and its explication can improve understanding to its principles.

Key words: serotonin transporter, 5-HTT, genetics, etiology of psychiatric disorders.

ÚVOD

V procesu vzniku a rozvoje psychopatologických jevů hrají velice významnou roli genetické faktory.^{6, 43, 73, 84} Specifické geny podílející se na rozvoji psychopatologie však dosud nebyly jasně a jednoznačně identifikovány.^{6, 43, 73} Kandidátními geny jsou zejména geny pro neurotransmitterové receptory, jejichž polymorfismy následně ovlivňují funkci a aktivitu proteinů, které se různým způsobem podílejí na stavbě a funkci nervové soustavy. S etiologií mnoha psychiatrických onemocnění jsou často mimo jiné spojovány poruchy serotonergní neurotransmise.¹¹

Serotonin jako neurotransmitter ovlivňuje serotonergní systém, který je tvořen soustavou neuronů v prodloužené míše, mostu, středním mozku a mezimozku.^{11, 24} Tento systém si udržuje za normálního stavu optimální hladinu serotoninu vlastní syntézou ze svých biochemických prekurzorů.^{24, 59} Neurony obsahující serotoninové receptory se vyskytují také v limbickém systému a v některých částech mozkové kůry. V centrálním nervovém systému se serotonin účastní především procesů, které se podílejí na vzniku, rozvoji a modulaci nálad. Jeho nedostatek tak způsobuje nejčastěji změny nálad, deprese, a může vést také až k podrážděnosti a zvýšené agresivitě.^{11, 85} Změny v jeho metabolismu jsou pravděpodobně odpovědné za řadu psychických poruch nebo jejich symptomů. Potenciace serotonergního systému v mozku ovlivňuje také významně kognitivní procesy, a to zvláště ve smyslu kognitivní flexibility.^{11, 42} Mimo centrální nervový systém má serotonin významný vliv v celé řadě dalších fyziologických procesů. Ovlivňuje například svalový tonus, podporuje kontrakce hladkého svalstva a krevní srážlivost, proto řada psychických poruch souvisejících s poruchami serotoninového transportu může být přímo svázána s interními a kardiologickými poruchami,¹¹ jak bude uvedeno i dále.

Jedním z nejdůležitějších genů kontrolujících funkci serotoninu (5-hydroxytryptamin, 5-HT) je gen pro serotoninový transportér. Serotoninový transportér (5-HTT) zajišťuje zpětný příjem serotoninu ze synaptické štěrby do neuronu.¹⁸ Je kódován genem SLC6A4 na chromozomu 17q11.1-12.⁴³ U lidí se běžně vyskytují dvě formy genu pro protein 5-HTT – tzv. krátká (S) a dlouhá (L).²⁸ O délce tohoto genu rozhodují dlouhé, opakující se sekvence umístěné v řídicí (promotorové) oblasti genu (5-HTTLPR, tento „délkový“ polymorfismus je pak označován jako 5-HTTLPR). Krátká varianta má 14 repetic a dlouhá 16 repetic. Rozdíl mezi těmito variantami je v delecii nebo inzerci 44 párů bazí. V lidské populaci se vyskytuje 57 % populace s dlouhou variantou a 43 % s krátkou variantou. V asijské populaci je výskyt alely S častější.²⁷

Dále se v promotorové oblasti genu vyskytuje variabilní počet tandemových repetic (VNTR) v intronu 2. Tento polymorfismus je charakteristický 9, 10 nebo 12 repeticemi. Variující počet tandemových repetic ve 2. intronu reguluje transkripční aktivitu promotoru.

Gen pro serotoninový transportér hraje klíčovou roli v serotonergní neurotransmisí a má prokazatelnou souvislost s řadou chorob.⁴⁰ Krátká varianta S je spojována s nižší transkripční činností genového promotoru, která inhibuje uptake serotoninu.⁴⁹ Homozygoti nesoucí dvě alely S nebo heterozygoti jsou na úrovni amygdaly ve srovnání s homozygoty pro alelu L více senzitivní k úzkostným podnětům.³³

nání s homozygoty pro alelu L více senzitivní k úzkostným podnětům.³³

Gen pro serotoninový transportér a jeho polymorfismy jsou spojovány zejména s afektivními poruchami,^{37, 57} schizofrenií, úzkostnou poruchou a neurotismem,²⁴ disociací,⁴⁶ sebevražedným chováním^{6, 10} a obecně odpovědí na stresové situace.^{27, 65} Role genu pro 5-HTT a jeho polymorfismů je zvažována také u autismu,³² ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder), zvýšené agresivity, Alzheimerovy choroby,⁷⁷ panické poruchy, citlivosti k závislosti na kokainu nebo alkoholu.³⁴ Je také považován za jeden z hlavních kandidátních genů pro nekontrolovatelné přejídání a impulzivní chování ve stravovacích návycích.⁶⁶ Dle některých studií S alela implikuje tendenci k rozvoji anorexie, nižšímu příjmu potravy a nižším hodnotám body mass indexu.^{25, 59} Podobně byla nalezena souvislost s S, ale i L alelou a výskytem bulimia nervosa a patologickým přejídáním.⁵⁹

V posledních letech bylo zjištěno, že z funkčního hlediska není gen bíalelický, pouze s krátkou S a dlouhou L variantou, ale v promotorové oblasti se může vyskytnout i jednonukleotidová záměna A → G, která rovněž ovlivňuje transkripční účinnost genu. Bylo tedy definováno trojalelické rozlišení S, L_A (adenin – A), L_G (guanin – G), přičemž genotyp L_A / L_A nejvíce zvyšuje transkripční účinnost;³⁹ nicméně toto rozlišení není dosud ani v řadě nejnovějších studií zvažováno, a ve srovnávacích studiích je proto zatím nelze použít.⁴⁰

5-HTT A AFEKTIVNÍ PORUCHY

Velká část studií sledujících gen pro 5-HTT byla zaměřena na souvislosti s úzkostnými poruchami a poruchami nálad a řada nálezů byla negativních. Nicméně i přes velký počet prováděných studií jsou závěry stále nejednoznačné.^{3, 4, 29}

Je známo, že funkční polymorfismus v promotorové oblasti genu pro serotoninový transportér 5-HTTLPR ovlivňuje náchylnost k depresím.^{2, 16, 18} Caspi¹⁸ poukazuje na zvýšenou citlivost k rozvoji depresivních stavů u homozygotů pro S variantu, ale pouze v souvislosti s prožitím stresové životní události. Toto potvrzuje i Barr⁷ na základě studií na primátech. Dle studií homozygoti pro S alelu mají po alespoň čtyřech stresujících životních událostech prodělaných mezi 21. a 26. rokem života riziko vzniku deprese 43 %. U osob s oběma alelami delší verze L/L je toto riziko pouze 17 %.¹⁸ U lidí s genotypem S/S se obecně více vyskytují úzkostné reakce po stresové události, jako je smrt blízké osoby, rozvod, ztráta zaměstnání apod. Např. ztráta rodiče v dětství je významným prediktorem rozvoje deprese v dospělosti.³³ Dle Hariri a kol.³³ má genotyp S/S za následek zvýšení odpovědi amygdaly na podněty vyvolávající strach a úzkost. Tyto změny na neurobiologické úrovni nebyly zaznamenány na velkém vzorku, nicméně jsou potvrzovány dalšími studii. Longitudinální studie Jorma a kol.⁴¹ sledující temperament u dětí našla souvislost mezi genotypy S/S a úzkostnými stavy ve věku 13–16 let, nikoli však ve věku nižším.

Studie na geriatrických pacientech potvrdila, že S alela je prokazatelně spojená s depresivními stavy po úrazech,⁴⁸ a naopak L/L genotyp má protektivní efekt proti rozvoji

deprese po mozkových mrtvicích u starších osob.⁶⁷ Varianta L byla shledána také prediktorem pozdějšího nástupu depresivních symptomů u Alzheimerovy choroby a vaskulárních demencí.⁷⁰

Genotyp L/L však nemá ve všech případech pozitivní vliv. Zvyšuje totiž nejen serotoninovou aktivitu, ale je také například provázán s vyšší aktivitou krevních destiček, což u depresivních pacientů s ischemickou chorobou srdeční může zvýšit riziko tvorby trombotických komplikací.⁸⁰

Stein a kolektiv⁷³ odhalili souvislost mezi polymorfismem 5-HTTLPR a náchylností k úzkostným poruchám u týraných dětí, měřenou „Childhood Trauma Questionnaire“.^{12,13,23} Homozygoti pro alelu S vykazovali vyšší míru traumatické reakce na týrání ve srovnání s homozygoty pro alelu L.

Polymorfismus 5-HTTLPR může rovněž ovlivnit odpověď na léčbu. Depresivní pacienti s variantou L vykazují lepší odpověď na selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu SSRI,^{58,64} zatímco krátká varianta S je spojena s pomalejší odpovědí na běžnou antidepressivní léčbu.^{8,65} Bylo dokonce zjištěno, že jedinci s alelou S mohou mít zvýšené riziko výskytu nežádoucích reakcí na léčbu, jako jsou zvláště závratě, poruchy spánku, únava, gastrointestinální obtíže.²⁷ Homozygotní pacienti pro alelu L vykazují pozitivní odpověď na léčbu při nižších koncentracích léčiva.²⁷ Min a kolektiv⁵⁷ potvrdili tuto souvislost, ale nenalezli rozdíly v případě užívání SNRI – inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Ačkoli je polymorfismus 5-HTTLPR jedním z nejlépe prostudovaných polymorfismů, jsou velmi málo známy souvislosti s jinými léčivy.

Stárnutím organismu se serotonergní systém mění. Obrát serotoninu se zvyšuje, funkce serotoninového transportéru a denzita 5-HT receptorů se snižuje.⁵ Změny v receptorových systémech 5-HT jsou spojovány se zvýšeným nástupem behaviorálních a psychologických poruch u demencí (deprese, bludy, halucinace, úzkost, deficit pozornosti). Lze tedy předpokládat, že homozygoti pro krátkou variantu budou citlivější k rozvoji těchto symptomů.^{63,75} Avšak např. v případě sledování deprese u osob s Parkinsonovou nemocí nebyl nalezen vztah mezi výskytem depresí a genem pro serotoninový transportér,⁸² tyto vztahy tedy nejsou jednoznačné.

Předmětem dalších zkoumání jsou také souvislosti polymorfismu 5-HTTLPR a výskytu obsedantně kompulzivní poruchy (OCD), tato však nebyla dosud prokázána,^{1,17,21} ačkoli se někteří autoři přiklánějí k možnému vyššímu výskytu alely L mezi pacienty s touto poruchou.⁹ Podobně také u panické poruchy (PD) a sociální úzkostné poruchy (SAD) nebyla zjištěna bezprostřední jednoznačná souvislost s polymorfismem v promotorové oblasti genu, přestože serotoninový transportér je považován za klíčový v rozvoji těchto onemocnění.⁷² Někteří autoři však nalézají vyšší výskyt L/L genotypu u osob s panickou poruchou, které mají další komorbidní úzkostné poruchy.⁵³

V souvislosti s afektivními poruchami bylo zjištěno, že zatímco u Evropanů je alela S spojena s vyšším výskytem neurotických symptomů, u Afroameričanů je tomu naopak.^{20,30} Golimbert a kolektiv³⁰ potvrdili tyto souvislosti a zjistili, že však platí pouze u osob dospělého věku, a to starších třiceti let.

5-HTT A AUTISMUS A JINÉ VÝVOJOVÉ PORUCHY

Etiologie autismu není plně objasněna a určení hlavních genů, které mají úlohu na jeho rozvoji, stále není úspěšné.^{38,44,54} Potenciální role serotoninového transportéru v etiologii autismu je intenzivně sledována a důležitost podporována jednak z důvodů nálezů hyperserotonémie u autistických pacientů, jednak z důvodu rychlé reakce na léčbu selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a dále z hlediska obecných poznatků o roli serotonergního systému v rozvoji psychiatrických poruch.^{40,61} Na základě těchto zjištění je předpokládána zvýšená transkripční aktivita promotoru 5-HTTLPR, která zapříčiňuje zvýšené hladiny serotoninu. Nicméně souvislost polymorfismu 5-HTTLPR a autismu dosud nebyla potvrzena.⁴⁰

Dle srovnávacích studií Longa a kol.⁵⁴ a dalších (viz literaturu⁴⁰) nebyl prokázán vliv 5-HTTLPR jako takového na rozvoj autistických poruch. Byla však shledána souvislost genotypu L/L a fenotypového projevu poruchy, ve smyslu zvýšené agrese, psychomotorického neklidu, dráždivosti a emoční nestability.^{35,54}

Některé studie v této souvislosti přítomnost alely S považují za významnou pro rozvoj autismu,^{32,45} je však nezbytné zdůraznit, že tyto studie sledovaly asijskou populaci. Bylo např. zjištěno, že v indické populaci se u autistických pacientů výrazně častěji vyskytuje alela S.³² Huang⁴⁰ ve srovnávací studii zdůrazňuje, že výskyt alely S u asijské populace s autismem je 66–74 %, kdežto u americké mezi 40 a 55 % a u evropské se pohybuje mezi 38 a 64 %. Tyto závěry tedy poukazují na rozdílnost distribuce alel v různých národnostních skupinách.

Zatím jediná studie zvažující tři varianty polymorfismu S, L_A, L_G rovněž neodhalila žádné významné souvislosti výskytu jednotlivých polymorfismů s rozvojem autismu.⁵⁴

Gen pro 5-HTT je sledován také v souvislosti dalšími vývojovými poruchami. Je jedním z hlavních kandidátních genů pro ADHD.^{22,46} Tento vztah je však v literatuře popsán značně kontroverzně.¹⁹ Dle některých studií se mezi jedinci s ADHD vyskytuje genotyp S/S s menší frekvencí než v normální populaci, častější jsou heterozygoti a homozygoti L/L.^{55,83} Jiní autoři poukazují pouze na asociaci genotypu L/L s projevem v oblasti zvýšené agrese, psychomotorického neklidu, dráždivosti a emoční nestability.³⁵

5-HTT A AGRESIVITA, SEBEVRAŽEDNÉ SKLONY A ZÁVISLOST NA NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH

Zvýšené agresivní chování je v některých případech spojováno s genotypem L/L,³⁵ nicméně obecněji je spojováno s vyšší mírou impulzivní agresivity S/S genotyp, jehož frekvence je vyšší mezi agresivními jedinci, zvláště osobami experimentujícími s návykovými látkami²⁶ a osobami se sebevražednými sklony.³¹

Podle studií o alkoholismu a genetických souvislostech homozygoti pro alelu S častěji příležitostně pijí alkohol, ale také se mezi nimi vyskytuje více chronických alkoholiků.³⁴ Dle Melkeho⁵⁶ může být vysvětlením to, že homozygoti pro S variantu vykazují vyšší míru úzkosti a užívají alkohol jako anxiolytikum, což potvrzuje i Rutledge a Sher,⁶⁷ kteří popsali těžký alkoholismus mezi vysokoškoláky jako strategii redukce tenze. Dle Bleicha a kol.¹⁴ je však s kompulzivní touhou po alkoholu spojena spíše alela L, která je spojena s vyšší transportní funkcí serotoninového transportéru, proto může být vzhledem ke zvýšenému re-uptake serotoninu spojena s jeho nižšími hladinami.¹⁴ Navíc bylo zjištěno, že alela L může být spojena s obsedantně kompulzivní poruchou, která má spolu s patologickou touhou po alkoholu řadu společných psychologických znaků.⁹

Lesch a kolektiv⁴⁹ zjistili v souvislosti s alelou S rozvoj alkoholové závislosti spolu s antisociálním a sebevražedným chováním. Důkaz pro modulatorní efekt alelických variací 5-HTTLPR na odpověď limbického systému na emocionální podněty by mohl být podle některých autorů potvrzen moderními funkčními zobrazovacími metodami. To by potvrdilo genotypo-endofenotypové korelace a vedlo k hlubšímu porozumění mechanismů závislosti na alkoholu a jejich souvislosti s odpovědí mozku na emoční podněty.⁴⁹

Serotonergní systém je dále považován za velmi významný v souvislosti se sebevražedným chováním.⁷⁸ V této souvislosti byly shledány rozdíly v distribuci alel mezi pacienty, kteří spáchali sebevražedný pokus, a to ve prospěch výskytu alely S mezi těmito jedinci.¹⁰ Studie srovnávající 2539 pacientů se sebevražednými pokusy a kontrolních jedinců odhalila pozitivní korelaci mezi S/S genotypem a sebevražedným chováním.⁴

Sysoeva a kolektiv⁷³ nenalezli významné rozdíly ve výskytu agresivity v souvislosti s alelou S, nicméně poukázali na vyšší výskyt skryté agrese u osob s genotypem S/S oproti L/L genotypu, jehož nositelé negativní reakce projevují přímo. Studie dále prokázala vyšší frekvenci genotypu L/L mezi sportovci.⁷³ Nicméně některé studie nenalezly žádné asociace mezi polymorfismem v genu 5-HTT a agresí.⁶

5-HTT A PORUCHY PŘÍJMU POTRAVY

Možná souvislost serotoninového transportéru s poruchami příjmu potravy je rovněž opodstatněná, neboť hladina serotoninu je spojena mimo jiné s příjmem potravy. Byla objevena asociace mezi alelou L a výskytem bulimie nervosa a patologickým přejídáním.⁵⁹ Hypotézy o vztahu S alely a vyšší míry impulzivita a náchylnosti k podnětům vyvolávajícím úzkost však hovoří spíše pro vztah bulimie a S alely. Výskyt genotypu S/S se dle některých studií objevuje častěji mezi pacienty s anorexia nervosa^{25,31} a přítomnost S alely je spojena s nižšími hodnotami body mass indexu a nižšími hodnotami podílu tukové složky.⁵⁹ Nicméně poruchy příjmu potravy mají multifaktoriální charakter⁶² a vztah serotoninového transportéru zde nebude tak jednoznačný, jak dokládají i zmíněné kontroverzní studie.

5-HTT A DALŠÍ PORUCHY

Polymorfismus v promotorové oblasti genu pro 5-HTT je předmětem sledování také z hlediska souvislosti s dalšími poruchami a obtížemi. Žádná studie dosud nepotvrdila souvislost S/S genotypu a schizofrenie.^{29,37} Nicméně bylo zjištěno, že přítomnost alely L zvyšuje výskyt některých negativních symptomů, zvláště sníženou emoční reaktivitu, nedostatek energie, dysforii.²⁹ Studie Lochnera et al.⁵¹ prokázala souvislost genotypu S/S a disociace. Dle závěrů této studie lze předpokládat rozvoj disociace zvláště u osob s obsedantně kompulzivní poruchou, kteří jsou nositeli S/S genotypu.

Kontroverzní studie se vyskytují v oblasti souvislosti S alely a migrénózních stavů.^{47,76} Bylo zjištěno, že mezi lidmi trpícími migrénami se vyskytují homozygoti pro alelu S dvakrát častěji než v normální populaci.¹⁵ Todt a kolektiv⁷⁵ však poukazují na poměrně malé vzorky sledovaných pacientů předchozích studií a nenalezají ve své studii žádné souvislosti. Byly zjištěny také další souvislosti polymorfismu 5-HTT, z oboru sexuologie. Role genotypu S/S byla shledána významnou u pacientů s předčasnou ejakulací, kde se tento genotyp vyskytoval u 70,7 % pacientů oproti 57,3 % v kontrolní skupině.⁶⁸ Polymorfismus v genu pro serotoninový transportér tak pravděpodobně zasahuje do mnoha oblastí duševního i tělesného zdraví.

ZÁVĚR

Serotoninový transportér 5-HTT hraje důležitou roli v serotonergní transmissi. Na základě neurochemické, farmakologické, fyziologické role serotoninu je právě gen pro serotoninový transportér zásadním kandidátním genem pro řadu onemocnění.

Poté, co byl identifikován délkový polymorfismus v genu pro serotoninový transportér, stal se tento polymorfismus v promotorové oblasti 5-HTTLPR jedním z nejstudovanějších polymorfismů v oblasti výzkumu genetických souvislostí psychiatrických onemocnění.⁸¹

U osob s některými psychiatrickými diagnózami, vývojovými poruchami, depresí a schizofrenií a dalšími se zjišťuje, že polymorfismus v promotorové oblasti genu pro 5-HTT má vliv na závažnost symptomů. Alela S je spojována s nižší transkripční účinností genu a lidé nesoucí tuto alelu jsou např. citlivější k podnětům vyvolávajícím strach a úzkost. Tento fakt dokládá řada studií zaměřených na afektivní poruchy, sebevražedné chování, deprese, alkoholismus a řadu dalších onemocnění, proto lze gen pro 5-HTT považovat především za gen modulující duševní onemocnění. Tento koncept je v posledních letech velice studovaný a hlubší porozumění tomuto mechanismu může napomoci často velice heterogenní expresi psychiatrických onemocnění.

Přes velký počet studií v literatuře ale chybí souhrnné informace, v jakých případech může hrát polymorfismus v genu pro serotoninový transportér zásadní roli. Výsledky studií jsou nejednoznačné, což může být způsobeno mnoha faktory – malé počty sledovaných vzorků, heterogenita sledovaných onemocnění, ale také velmi významná etnická a národnostní různorodost studií a rozdíly v distribuci

zmiňovaného polymorfismu mezi nimi. Právě rozdílnost distribuce alel v populaci způsobuje obtížnou interpretovatelnost, srovnatelnost a zobecnitelnost výsledků.

Je velmi obtížné vytvořit závěry z velké části kontroverzních výsledků z mnoha oblastí, kde je role polymorfismu v genu pro serotoninový transportér sledována. Objevují se další polymorfismy, jejichž význam není dosud objasněn, ale které mohou mít rovněž důležitou úlohu v serotoninární transmissi. Většina srovnávaných studií ještě nezahrnuje trialelické rozdělení dle funkčnosti polymorfismu v genovém promotoru 5-HTTLPR na S, L_A, L_G. Takto může být alela L_G sjednocována s alelou S, což

může způsobovat celkové zvýšení frekvence výskytu alely S a zkreslení výsledků.

Na rozvoji psychiatrických onemocnění se podílí mnoho faktorů a z hlediska genetických souvislostí nelze předpokládat pouze samostatnou úlohu některého z kandidátních genů, ale jejich interakci, kombinaci s environmentálními faktory atd. Gen pro 5-HTT je v této souvislosti pravděpodobně jedním z klíčových a jeho podrobnější poznání může přinést důležité informace pro odhalení dalších souvislostí psychiatrických onemocnění a jejich léčby. Nicméně, jak upozorňují někteří autoři, i toto poznání má svá omezení.⁸⁴

LITERATURA

1. Altemus M., Murphy DL, Greenberg B, Lesch KP. Intact coding region of the serotonin transporter gene in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet* 1996; 67 (4): 409–411.
2. Anders M, Skopová M. Praktické otázky diagnostiky a léčby depresivní poruchy. Praha: Galén; 2006.
3. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (6): 574–591.
4. Anguelova, M., Benkelfat, C., Turecki, G.: A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (7): 646–653.
5. Assal F, Alarcon M, Soloman E, Masterman D, Geshwind D, Cummings J. Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1249–1253.
6. Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. *J Psychiatr Res* 2003; 37 (5): 375–386.
7. Barr CS, Newman TK, Becker ML, Parker CC, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD. Early experience and rh5-HTTLPR genotype interact to influence social behavior and aggression in nonhuman primates. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 336–340.
8. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, di Bella D. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1450–1452.
9. Bengel D, Greenberg BD, Cora-Locatelli G et al. Association of the serotonin transporter promoter regulatory region polymorphism and obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 463–466.
10. Bellivier F, Szöke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, Hardy P, Rouillon F, Launay JM, Laplanche JL, Leboyer M. Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48 (4): 319–322.
11. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Ann Rev Med* 2009; 60 (1): 355–366.
12. Bernstein DP, Ahluvalia T, Pogge D, Handelsman L. Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (3): 340–348.
13. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psych* 1994; 151 (8): 1132–1136.
14. Bleich S, Bonsch D, Rauh J, Bayerlein K, Fiszer R, Frieling H, Hillemacher T. Association of the long allele of the 5-HTTLPR polymorphism with compulsive craving in alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2007; 42 (6): 509–512.
15. Borroni B, Brambilla C, Liberini P, Rao R, Archetti S, Gipponi S. Functional serotonin 5-HTTLPR polymorphism is a risk factor for migraine with aura. *J Headache Pain* 2005; 6: 182–184.
16. Brodaty H, Luscombe G, Parker G. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord* 2001; 66: 225–236.
17. Chabane N, Millet B, Delorme R, Lichtermann D, Mathieu F, Laplanche JL, Roy I, Mouren MC, Hankard R, Maier W, Launay JM, Leboyer M. Lack of evidence for association between serotonin transporter gene (5-HTTLPR) and obsessive-compulsive disorder by case control and family association study in humans. *Neurosci Lett* 2004; 363 (2): 154–156.
18. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, 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; 301: 386–389.
19. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Chiu F, Wang E, Farwell K, Darakjy S, Baker R, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000; 58: 31–40.
20. Corsico R, Ricketts MH, Manowitz P et al. Association between anxiety traits and 5HTTLPR, negative results. Poster presented at the Eighth World Congress on Psychiatric Genetics, Versailles, France, August 27–31, 2000. Abstract. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000; 96: 557.
21. Di Bella D, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 176–181.
22. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (8): 13–20.
23. Fink LA, Bernstein D, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M. Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. *Am J Psych* 1995; 152 (9): 1329–1335.
24. Fišar Z et al. Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie. Praha: Grada; 2009.
25. Fumeron F, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Rigaud D. Association of a functional 5-HT transporter gene polymorphism with anorexia nervosa and food intake. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 9–10.
26. Gerra G, Garofano L, Castaldini L, Rovetto F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Branchi B, Brambilla F, Friso

- G, Donnini C. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm* 2005; 112: 1397–1410.
27. Gerretsen P, Pollock BG. Pharmacogenetics and the serotonin transporter in late-life depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4 (12): 1465–1478.
 28. Glatz K, Mössner R, Heils A, Lesch KP. Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promotor-linked polymorphic region. *J Neurochem* 2003; 86 (5): 1072–1078.
 29. Goldberg TE, Kotov R, Lee AT, Gregersen PK, Lencz T, Bromet E, Malhotra AK. The serotonin transporter gene and disease modification in psychosis: Evidence for systematic differences in allelic directionality at the 5-HTTLPR locus. *Schizophr Res* 2009; 111 (1–3): 103–108.
 30. Golimbet VE, Alfimova MV, Shcherbatykh TV, Abramova LI, Kaleda VG, Rogaev EI. Insertion/deletion polymorphism of the serotonin transporter gene and neuroticism as a temperament trait in affective patients and healthy individuals. *Mol Biol* 2001; 35 (3): 336–338. Translated from *Molekulyarnaya Biologiya* 2001; 35 (3): 397–400.
 31. Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C. Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism, and suicidal behavior. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 259–264.
 32. Guhathakurta S, Ghosh S, Sinha S, Chatterjee A, Ahmed S, Chowdhury SR, Gangopadhyay PK, Ghosh S, Singh M, Usha R. Serotonin transporter promoter variants: Analysis in Indian autistic and control population. *Brain Res* 2006 1092 (1): 28–35.
 33. Hariri AR et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400–403.
 34. Harman AI, Philbeck JW, Vasilopoulos NL, Depetrillo PB. Serotonin transporter promoter polymorphism and differences in alcohol consumption behaviour in a college student population. *Alcohol Alcohol* 2003; 38 (5): 446–449.
 35. Hessel D, Tassone F, Cordeiro L, Koldewyn K, McCormick C, Green C, Wegelin J, Yuhas J, Hagerman RJ. Brief report: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome – moderating secondary genes in a „single gene“ disorder. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 184–189.
 36. Holmes A, Hariri AR. The serotonin transporter gene-linked polymorphism and negative emotionality: placing single gene effects in the context of genetic background and environment. *Genes Brain Behav* 2003; 2 (6): 332–335.
 37. Hranilovic D, Schwab SG, Jernej B, Knapp M, Lerer B, Albus M, Riettschel M, Kanyas K, Borrmann M, Lichtermann D, Maier W, Wildenauer DM. Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings. *Mol Psych* 2000; 5: 91–95.
 38. Hrdlička M. Dětský autismus. *Psychiatrie* 2003; 7 (2): 117–122.
 39. Hu X, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 815–826.
 40. Huang C, H., Santangelo S, L.: Autism and serotonin transporter gene polymorphism. A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet Part B* 2008; 147B: 903–913.
 41. Jorm AF, Prior F, Sanson A, Smart D, Zhang Y, Eastal S. Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: a longitudinal study from infancy to the mid-teens. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 542–547.
 42. Kalbitzer J et al. The personality trait openness is related to cerebral 5-HTT levels. *Neuroimage* 2009; 45: 280–285.
 43. Kendler KS, Eaves L (eds). *Psychiatric Genetics (Review of Psychiatry Series, 24, 1; Oldham JM, Riba MB, series editors)*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005.
 44. Klenerová V, Hynie S. Neurobiologie autismu. *Psychiatrie* 2008; 12 (2): 11–16.
 45. Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Koishi S, Ensei Y, Oya A, Asakura A, Aoki Y, Atsumi M, Iga T, Inomata J, Inoko H, Sasaki T, Nanba E, Kato N, Ishii T, Yamazaki K. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and autism: A family-based genetic association study in Japanese population. *Brain Dev* 2006; 28: 257–260.
 46. Kopeckova M, Paclt I, Petrásek J, Pacltová D, Malíková M, Zagatová V. Some ADHD polymorphisms (in genes DAT1, DRD2, DRD3, DBH, 5-HTT) in case-control study of 100 subjects 6–10 age. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 (2): 246–251.
 47. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000; 3: 35–40.
 48. Lenze EJ, Munin MC, Ferrell RE. Association of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotype with depression in elderly persons after hip fracture. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 428–432.
 49. Lesch KP, Balling U, Gross J, Strauss K, Wolozin BL, Murphy DL. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neurol Transm Gen Sect* 1994; 95: 157–162.
 50. Lesch KP. Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol* 2005; 526 (1–3): 113–124.
 - 50a. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–1531.
 51. Lochner C, Seedat S, Hemmings SMJ, Moolman-Smook JC, Kidd M, Stein DJ. Investigating the possible effects of trauma experiences and 5-HTT on the dissociative experiences of patients with OCD using path analysis and multiple regression. *Neuropsychobiology* 2007; 56: 6–13.
 52. Longo D, Schüler-Faccini L, Brandalize APC, Riesgo RS, Bau CHD. Influence of the 5-HTTLPR polymorphism and environmental risk factors in a Brazilian sample of patients with autism spectrum disorders. *Brain research* 2009; 1267: 9–17.
 53. Maron E, Törü I, Tasa G, Must A, Toover E, Lang A, Vasar V, Shlike J. Association testing of panic disorder candidate genes using CCK-4 challenge in healthy volunteers. *Neurosci Lett* 2008; 446: 88–92.
 54. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M. Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2001; 105: 91–95.
 55. Melke J, Landen M, Baghei F, Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P, Westberg L, Hellstrand M, Eriksson E. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet* 2001; 105: 458–463.
 56. Merikangas K, Chakravarti A, Moldin S, Araj H, Blangero J, Burmeister M. Future of genetics of mood disorders research. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 457.
 57. Min W, Li T, Ma X, Li Z, Yu T, Gao D, Zhang B, Yun Y, Sun X. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and

- predict antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205 (3): 409–417.
58. Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwazney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharm Ther* 2008; 31 (3): 187–199.
 59. Monteleone P, Santonastaso P, Mauri M, Bellodi L, Erzegovesi S, Fuschino A. Investigation of the serotonin transporter regulatory region polymorphism in bulimia nervosa: a relationship to harm avoidance, nutritional parameters, and psychiatric comorbidity. *Psychosom Med* 2006; 68: 99–103.
 60. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: Gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4: 109–123.
 61. Norton N, Owen MJ. HTR2A: association and expression studies in neuropsychiatric genetics. *Ann Med* 2005; 37: 121–129.
 62. Papežová H. Eating disorders. *Čes a slov Psychiat* 2003; 99 (1): 8–9.
 63. Park JW, Kim JS, Lee KL, Kim YI, Lee KS. Serotonin transporter polymorphism and harm avoidance personality in chronic tension-type headache. *Headache* 2004; 44: 1005–1009.
 64. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587–590.
 65. Racine SE, Culbert KM, Larson CL, Klump KL. The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J Psychiatr Res* 2009; 43 (16): 1278–1286.
 66. Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM, Bech-Hansen NT. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism associated with poststroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 96–99.
 67. Rutledge PC, Sher KJ. Heavy drinking from the freshman year into early young adulthood: the roles of stress, tension-reduction drinking motives, gender and personality. *J Stud Alcohol* 2001; 62: 457–466.
 68. Safarinejad MR. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and their relation to premature ejaculation in individuals from Iran. *J Urol* 2009; 181 (6): 2656–2661.
 69. Salloway S, Malloy P, Kohn R. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology* 1996; 46: 1567–1574.
 70. Steiger H, Joobar R, Israel M, Young SN, Ng Ying Kin NMK, Gauvin L. The 5HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H-]paroxetine binding in bulimic symptoms. *Int J Eat Disord* 2005; 37: 57–60.
 71. Stein MB, Schork NJ, Gelernter J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 312–319.
 72. Strug LJ, Suresh R, Fyer AJ, Talati A, Adams PB, Li W, Hodge SE, Gilliam TC, Weissman MM. Panic disorder is associated with the serotonin transporter gene (SLC6A4) but not the promoter region (5-HTTLPR). *Mol Psych* 2010; 15 (2): 166–176.
 73. Sysoeva OV, Maluchenko NV, Timofeeva MA, Portnova GV, Kulikova MV, Tonevitsky AG, Ivanitsky AM. Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. *Int J Psychophysiol* 2009; 72: 173–178.
 74. Šulcová A. Stárnoucí mozek a psychotropní látky. *Psychiatrie* 2009; 13 (1): 29–31.
 75. Todt U, Freudenberg J, Goebel I, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Rietschel M, Göbel H, Kubisch C. Variation of the serotonin transporter gene SLC6A4 in the susceptibility to migraine with aura. *Neurology* 2006; 67: 1707–1709.
 76. Tsang SW. Serotonin transporters are preserved in the neocortex of anxious Alzheimer's patients. *Neuroreport* 2003; 14: 1297–1300.
 77. Turecki G. Suicidal behavior: is there a genetic predisposition? *Bipolar Disord* 2001; 3: 335–349.
 78. Weizman A, Weizman R. Serotonin transporter polymorphism and response to SSRIs in major depression and relevance to anxiety disorders and substance abuse. *Pharmacogenomics* 2000; 1 (3): 335–341.
 79. Whyte EM, Pollock BG, Wagner WR. Influence of serotonin-transporter-linked promoter region polymorphism on platelet activation in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2074–2076.
 80. Wray NW, James MR, Gordon SD, Dumenil T, Ryan L, Coventry WL, Statham DJ, Pergadia ML, Madden PAF, Heath AC, Montgomery GW, Martin NG. Accurate, Large-Scale Genotyping of 5HTTLPR and Flanking Single Nucleotide Polymorphisms in an Association Study of Depression, Anxiety, and Personality Measures. *Biol Psychiatry* 2009; 66 (5): 468–476.
 81. Zhang JL, Yang JF, Chan P. No association between polymorphism of serotonin transporter gene and depression in Parkinson's disease in Chinese. *Neurosci Lett* 2009; 455 (3): 155–158.
 82. Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, Herken H. Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2002; 45: 176–181.
 83. Zvolský P. Genetika v psychiatrii. Praha, Avicenum; 1973.
 84. Zvolský P. Nástrahy a rizika prediktivní medicínské genetiky. *Čes a Slov Psychiat* 2009; 105 (3): 122–125.
 85. Žukov I, Hrubý T, Kozelek P, Paclt I. Psychofyziologický korelát impulzivně agresivního chování: Vlna P 300 u agresivních delikventů. *Československá Psychologie* 2007; 51 (4): 418–422.