

Aleksandra Rajewska-Rager¹, Paweł Kapelski¹, Monika Dmitrzak-Węglarz²,
Maria Skibińska², Aleksandra Szczepankiewicz², Joanna Hauser^{1, 2}

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Związek polimorfizmu 1287A/G genu transportera noradrenaliny z efektem terapii nortryptyliną i escitalopramem u pacjentów z depresją

Association between polymorphisms of 1287 A/G noradrenaline transporter gene and drug response for escitalopram and nortriptyline in depressed patients

Abstract

Introduction. The aim of this study was to analyze the possible association of the candidate gene of noradrenergic system — noradrenaline transporter with efficacy of antidepressant treatment.

Material and methods. In the study we analyzed 90 patients with major depression (21 males and 69 females) with a mean age of 38 years, suffering from depressive disorder of at least moderate severity, meeting the research criteria of ICD-10 and DSM-IV for major depression. Patients were randomized into two groups: 1) patients received the serotonergic drug — escitalopram ($n = 51$) with specified dose range 10–20 mg/day. 2) Patients treated by noradrenergic drug — nortriptyline ($n = 49$) with dose range 75–150 mg/day. The response to the drug was defined by a reduction $\geq 50\%$ of total score of Hamilton scale in the 8 week of treatment in comparison to the week 0. Genotypes for 1287A/G NET gene polymorphisms were established by PCR-RFLP method. Statistical analysis was performed with Statistica version 7.1.

Results. We have not found an association of 1287A/G polymorphism of NET gene with treatment response neither to escitalopram ($p = 0.767$ for genotypes, $p = 0.651$ for alleles) nor to nortriptyline ($p = 0.471$ for genotypes, $p = 0.484$ for alleles) when comparing the group of patients with response to the group of patients without response to the drugs.

Conclusions. The polymorphisms of NET gene analyzed in this study are not likely to be associated with treatment response to antidepressants, neither escitalopram nor nortriptyline in our group of patients with depression.

key words: depression, noradrenaline transporter, escitalopram, nortriptyline

Wstęp

W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę badań farmakogenetycznych w psychiatrii, ponieważ uważa się, że czynniki genetyczne mogą mieć znaczenie w zróżnicowanym indywidualnie efekcie działania

leków oraz mogą odgrywać rolę w występowaniu działań niepożądanych. Badania farmakogenetyczne zwykle dotyczą analizy pojedynczych polimorfizmów genów kandydujących związanych z farmakokinetycznym i farmakodynamicznym mechanizmem działania leków. Ponadto ich celem jest próba określenia prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych [1]. Poszukiwanie nowych metod umożliwiających predykcję skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego wiąże się z faktem wzrostu w ostatnich latach przepisywania

Adres do korespondencji:
dr med. Aleksandra Rajewska-Rager
Klinika Psychiatrii Dorosłych im. K. Marcinkowskiego UM
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
tel.: (0 61) 849 15 31, faks (0 61) 8 48 03 92
e-mail: aleksandra.rajewska@interia.pl

przez lekarzy leków przeciwdepresyjnych przy jednoczesnym braku poprawy predykcji ich skuteczności [2]. Szacuje się, że efektywność kuracji przeciwdepresyjnej w wielu badaniach przewyższa jedynie o 15% efektywność placebo, a u około 30–40% pacjentów pierwszy przepisany lek nie jest w pełni skuteczny [3].

Wyniki badań farmakologicznych potwierdzają, że większość leków przeciwdepresyjnych działa poprzez wpływ na układy serotoninergeiczny i noradrenergiczny [4, 5], stanowiąc potwierdzenie katecholaminowej hipotezy depresji, w myśl której noradrenalina, adrenalina oraz dopamina odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie chorób afektywnych. Występowanie obniżonego nastroju wiąże się zwłaszcza ze zmniejszoną aktywnością układu noradrenergicznego [6]. Jednak wykazano, że noradrenalina jest neuroprzebieżnikiem, który ma istotne znaczenie nie tylko w regulacji nastroju, ale i w procesach uczenia się, pamięci, regulacji snu, aktywności psychomotorycznej, funkcjach neuroendokrynych oraz w procesach adaptacyjnych. Neurony noradrenergiczne są głównie zlokalizowane w jądrze miejsca sinawego oraz brzusznej części mózgu [7]. Wyniki badań *post mortem* osób chorujących na depresję wykazały obniżone poziomy transportera noradrenaliny oraz wzrost aktywności hydroksylazy tyrozynowej w jądrze miejsca sinawego [8, 9]. W korze czołowej, podwzgórzu, hipokampie, ciałach migdałowych i mózdzku osób chorujących na depresję stwierdza się zwiększoną gęstość receptorów α_2 -adrenergicznych [10]. Potwierdzają to wyniki badań pacjentów, którzy popełnili samobójstwo (a wcześniej chorowali na depresję). U osób tych wykazano zwiększoną gęstość presynaptycznych α_2A receptorów [11]. Wyniki badań nad mechanizmem działania leków przeciwdepresyjnych wykazały, że powodują one zmniejszony obrót katecholamin [12]. Stwierdzono również, że długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się zarówno ze zwiększeniem liczby oraz funkcji postsynaptycznych receptorów noradrenergicznych α_1 , [13], jak i ze zmniejszeniem liczby receptorów β -adrenergicznych [14]. Ten ostatni mechanizm „regulacji w dół” (*down-regulation*) β -adrenoceptorów wielu badaczy postrzega jako pewnego rodzaju wyznacznik efektu działania leków przeciwdepresyjnych [15, 16].

Spośród genów kandydujących, które są związane z układem noradrenergicznym, przedmiotem zainteresowań badaczy są przede wszystkim geny kodujące — transporter noradrenaliny (*NET*) oraz geny receptorów noradrenergicznych. Gen kodujący transporter noradrenaliny jest białkiem znajdującym się w chromosomie 16 (16q12) i składa się z 617 aminokwasów [17].

U pacjentów z depresją stwierdzono obniżone stężenie transportera noradrenaliny w jądrze miejsca sinawego i zaobserwowano również, że długotrwałe leczenie dezypraminą (jeden z najsilniejszych inhibitorów transportera noradrenaliny) powoduje podwyższenie stężenia *NET* mRNA w jądrze miejsca sinawego [18]. Ponieważ mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych wiąże się ściśle z układem noradrenergicznym, nie można wykluczyć związku polimorfizmu genu kodującego *NET* z wynikiem terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Dotychczas zbadano jego dwa polimorfizmy — 182 T/C oraz 1287 A/G. W niniejszej pracy uwzględniono niefunkcjonalny (niemy) polimorfizm RFLP, który znajduje się na eksonie 9 i charakteryzuje się substytucją adeniny w guaninę w pozycji 1287.

Materiał i metody

W badaniu uczestniczyło 90 niespokrewnionych pacjentów (21 mężczyzn i 69 kobiet) w wieku 19–68 lat [średnia wieku — 38 lat, odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) — 12] z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej umiarkowanego i ciężkiego stopnia, spełniających kryteria diagnostyczne *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV Edition* (DSM-IV) i *International Classification of Diseases, X Edition* (ICD-10). Weryfikację rozpoznania, stan psychiczny i przebieg choroby oceniano na podstawie ustrukturalizowanego wywiadu *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN). Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej z terenu Wielkopolski. Pacjentów rekrutowano z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (n = 25) oraz z Poradni Zdrowia Psychicznego z województwa wielkopolskiego (n = 70). Wszyscy pacjenci uczestniczyli w Badaniu Farmakogenomicznym Leków Przeciwdepresyjnych (GENDEP, *Genome-based Therapeutic Drugs for Depression*) i udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu. Projekt badania uzyskał akceptację Terenowej Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

W badaniu brano pod uwagę odpowiedź na dwa leki: escitalopram należący do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz nortryptylinę należącą do klasy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, *tricyclic antidepressants*). Za pomocą programu „generand2” pacjentów podzielono losowo na dwie grupy: 1) pacjenci leczeni escitalopramem (n = 51) w dawkach terapeutycznych wynoszących 10–20 mg/d.; 2) pacjenci otrzymujący nortryptylinę (n = 49) w dawkach terapeutycznych wynoszących 75–150 mg/d. Przed włączeniem do badania (tydzień 0)

u wszystkich pacjentów przeprowadzono weryfikację rozpoznania za pomocą strukturalizowanego wywiadu psychiatrycznego SCAN. Nasilenie objawów depresji oraz stopień poprawy klinicznej podczas leczenia oceniano w tygodniach: 0, 3, 6, 8 za pomocą trzech skal (Hamilton, Montgomery-Asberg, Beck). Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, jako poprawę leczenia uznano poprawę wynoszącą 50% lub więcej w skali depresji Hamiltona (HAMD) w tygodniu 8. w stosunku do tygodnia 0. Polimorfizm genu *NET*, znajdujące się w eksonie 9, analizowano metodą PCR-RFLP. Amplifikację polimorficznego fragmentu genu *NET* wykonano przy użyciu starterów opisanych przez Jönsson i wsp. [17]. Genotypy określono na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego. Analizę rozkładu częstości genotypów przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego Statistica v.7.1, stosując test χ^2 Pearsona, natomiast analizę rozkładu częstości alleli — z wykorzystaniem testu dokładnego prawdopodobieństwa Fishera. W przypadku grup o liczności mniejszej niż 5 zastosowano test dokładnego prawdopodobieństwa Fishera-Frimana-Haltona. Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy’ego-Weinberga analizowano przy użyciu programu „Utility Programs For Analysis Of Genetic Linkage” (Copyright © 1988 J. Ott).

Wyniki

W analizie korelacji skal użytych do oceny nasilenia objawów depresyjnych stwierdzono istotny statystycznie współczynnik korelacji ($p < 0,05$) we wszystkich trzech skalach oceniających nasilenie depresji — Hamiltona, Montgomery-Asberg i Becka (HAMD, MADRS, BECK). Ze względu na stwierdzoną silną zależność pomiędzy skalami HAMD i MADRS w 8. tygodniu, do dalszych analiz w niniejszej pracy wybrano wartości skali Hamiltona. Zmniejszenie nasilenia depresji o 50%, ocenianej po 8. tygodniach leczenia, uzyskano u 38 chorych leczonych escitalopramem i u 19 pacjentów leczonych nortryptyliną. W przeprowadzonym badaniu, mimo stosunkowo małej liczności całej grupy ($n = 90$) oraz wydzielonych podgrup, nie stwierdzono odstępstwa od prawa Hardy’ego-Weinberga, co może świadczyć o dobrym, losowym doborze badanej grupy. W podgrupie osób z odpowiedzią na lek: *NET* — $p = 0,315$. W podgrupie pacjentów z brakiem odpowiedzi na lek *NET* — $p = 0,453$; (gdzie $p > 0,05$ oznacza zgodność z prawem Hardy’ego-Weinberga).

Analizując polimorfizm 1287 A/G genu *NET*, nie uzyskano asocjacji zarówno w całej badanej grupie (z uwzględnieniem dobrej odpowiedzi i braku odpo-

wiedzi na leczenie przeciwdepresyjne), jak i w wydzielonych podgrupach pacjentów. Analizując liczebności w grupie pacjentów leczonych nortryptyliną z dobrą odpowiedzią na leczenie, nieznacznie częściej występował genotyp homozygotyczny A/A, natomiast u osób z brakiem efektu terapeutycznego genotyp heterozygotyczny A/G. Podobną zależność zaobserwowano również u osób w całej grupie badanej (bez podziału na otrzymywany lek). Jednakże częstość alleli genu *NET* nie różni się istotnie statystycznie w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne (zarówno w całej grupie, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na otrzymywany lek) (tab. 1).

Analizując częstość alleli genu *NET*, nie stwierdzono również asocjacji istotnej statystycznie w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne (zarówno w całej grupie, jak i w podgrupach wydzielonych ze względu na otrzymywany lek) (tab. 2)

Dyskusja

Badanie podjęto, opierając się na istniejących hipotezach związku polimorfizmów określonych genów z wynikiem terapii lekami przeciwdepresyjnymi [19]. Do przeprowadzonych analiz wyodrębniono grupę pacjentów z dobrym efektem terapeutycznym oraz brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne. Analizując polimorfizm 1287 A/G promotora genu *NET*, badano częstość występowania alleli i genotypów powyższego polimorfizmu w całej grupie oraz w wydzielonych podgrupach pacjentów leczonych lekiem serotonergicznym (escitalopram) i noradrenergicznym (nortryptylina). W niniejszej pracy nie stwierdzono asocjacji między polimorfizmem 1287 A/G genu *NET* a dobrą odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny, zarówno w przypadku całej grupy badanej, jak i w wydzielonych podgrupach pacjentów (leczonych escitalopramem lub nortryptyliną). Takie rezultaty są zgodne z wynikami badań Millera i wsp., którzy wykazali brak związku dwóch polimorfizmów genu kodującego *NET* (182 T/C oraz 1287 G/A) z wynikiem terapii lekami przeciwdepresyjnymi [20]. Odmienne wyniki uzyskali badacze japońscy, oceniając zależność tych dwóch polimorfizmów z efektem leczenia milnacipramem ($n = 96$). Wykazali oni, że obecność allelu T polimorfizmu 182 T/C genu *NET* wiązała się z lepszą odpowiedzią na milnacipram. Natomiast genotyp A/A polimorfizmu 1287 A/G genu *NET* był skorelowany z później występującą odpowiedzią na ten lek [21]. Warto również podkreślić, że dotychczas nie przeprowadzono zbyt wielu badań farmakogene-

Tabela 1. Porównanie liczebności genotypów polimorfizmu 1287 A/G genu *NET* w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią w stosunku do osób z brakiem odpowiedzi na lek**Table 1.** Number of 1287 A/G *NET* gene polymorphism in responders vs. non-responders

NET		A/A n (%)	A/G n (%)	G/G n (%)	Ogółem n (%)	χ^2 df = 2	p
Escitalopram (n = 51)	Odpowiedź	5 13,89%	13 36,11%	18 50,00%	36 100%	0,528	0,767
	Brak odpowiedzi	2 13,33%	7 46,67%	6 40,00%	15 100%		
Nortryptylina (n = 49)	Odpowiedź	3 16,67%	8 44,44%	7 38,89%	18 100%	1,501	0,471
	Brak odpowiedzi	1 4,76%	11 52,38%	9 42,86%	21 100%		
Cała grupa (n = 90)	Odpowiedź	8 14,81%	21 38,89%	25 46,30%	54 100%	1,461	0,481
	Brak odpowiedzi	3 8,33%	18 50,00%	15 41,67%	36 100%		

*Test χ^2 PearsonaOdpowiedź — odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ w skali HAMD), brak odpowiedzi — brak odpowiedzi na leczenie ($\leq 50\%$ w skali HAMD, SAE — działania niepożądane (serious adverse event))**Tabela 2.** Porównanie liczebności alleli polimorfizmu 1287 A/G genu *NET* w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią w stosunku do pacjentów z brakiem odpowiedzi na lek**Table 2.** Number of 1287 A/G *NET* gene polymorphism alleles in responders vs. non-responders

NET		Allel A (n %)	Allel G (n %)	Ogółem (n %)	p
Escitalopram (n = 51)	Odpowiedź	23 31,94%	49 68,06%	72 100%	0,651
	Brak odpowiedzi	11 36,67%	19 63,33%	30 100%	
Nortryptylina (n = 49)	Odpowiedź	14 38,89%	22 61,11%	36 100%	0,484
	Brak odpowiedzi	13 30,95%	29 69,05%	42 100%	
Cała grupa (n = 90)	Odpowiedź	37 34,25%	71 65,75%	108 100%	1,000
	Brak odpowiedzi	24 33,33%	48 66,67%	72 100%	

*Dokładny test Fishera

Odpowiedź — odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ w skali HAMD), brak odpowiedzi — brak odpowiedzi na leczenie ($\geq 50\%$ w skali HAMD, SAE — działania niepożądane (serious adverse event))

tycznych oceniających zależność między polimorfizmami genu *NET* a skutecznością leczenia lekami przeciwdepresyjnymi.

Ponadto nie przeprowadzono zbyt wielu badań asocjacyjnych polimorfizmu genu transportera noradrenaliny, a ich wyniki wskazują na brak asocja-

cji między polimorfizmem genu transportera noradrenaliny a chorobą afektywną jednobiegunową [22–24]. Również badania dotyczące asocjacji między polimorfizmem 1287 genu *NET* a chorobą afektywną dwubiegunową przyniosły negatywne rezultaty [25, 26].

Wnioski

W niniejszej pracy nie wykazano asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu 1287 A/G genu NET a efektem terapii nortryptyliną i escitalopramem u pacjentów z depresją.

Badanie zostało sfinansowane z projektu Unii Europejskiej GENDEP (*Genome Based Therapeutic Drugs for Depression*) nr LSHB-CT-2003-503428.

Streszczenie

Wstęp. Celem pracy była analiza możliwej asocjacji genu kandydującego związanego z układem noradrenergicznym — transportera noradrenaliny (NET) — z efektywnością leczenia przeciwdepresyjnego.

Materiał i metody. W badaniu uczestniczyło 90 niespokrewnionych pacjentów (21 mężczyzn i 69 kobiet), ze średnią wieku 38 lat, z rozpoznaniem epizodu depresji niepsychotycznej, co najmniej umiarkowanego stopnia, którzy spełniali kryteria diagnostyczne DSM-IV i ICD-10. Pacjentów podzielono losowo na dwie grupy: 1) osoby leczone lekiem serotonergicznym — escitalopramem ($n = 51$) w terapeutycznych dawkach 10–20 mg/d.; 2) osoby leczone lekiem noradrenergicznym — nortryptyliną ($n = 39$) w dawkach 75–100 mg/d. Skutecznością leczenia określano redukcję o $\geq 50\%$ punktów w skali Hamiltona w 8. tygodniu leczenia w porównaniu z tygodniem 0. Oznaczenia genotypowe badanych polimorfizmów przeprowadzono na podstawie metody PCR-RFLP. Analizy statystyczne wykonano za pomocą programu Statistica wersja 7.1.

Wyniki. W niniejszej pracy nie wykazano asocjacji genotypowych i allelowych polimorfizmu 1287 A/G genu NET a efektem terapii, zarówno w grupie osób leczonych escitalopramem (genotypy: $p = 0,767$; allele: $p = 0,651$), jak i w grupie osób leczonych nortryptyliną (genotypy: $p = 0,471$; allele: $p = 0,484$).

Wnioski. U osób chorujących na depresję nie wykazano związku badanego polimorfizmu genu NET z dobrą odpowiedzią zarówno na escitalopram, jak i nortryptylinę.

słowa kluczowe: depresja, transporter noradrenaliny, escitalopram, noradrenalina

PIŚMIENNICTWO

- Hauser J. Farmakogenomika leków przeciwdepresyjnych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2006; 1: 43–48.
- IMS Health. Prescribing Psycho-Pharmaceuticals in Selected Regions, 1990–2001: A Specially Commissioned Report. IMS Health, London 2002.
- Andreoli V., Caillard V., Deo R.S., Rybakowski J.K. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22: 393–399.
- Lapin I., Oxenkrug G. Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132–136.
- 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.
- Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 1965; 122 (5): 509–522.
- Racagni G., Brunello N. Physiology to functionality: the brain and neurotransmitter activity. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1999; 14: 3–7.
- Klimek V., Stockmeier C., Overholser J. i wsp. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J. Neurosci.* 1997; 17: 8451–8458.
- Ordway G., Smith K., Haycock J. Elevated tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of suicide victims. *J. Neurochemistry* 1994; 62: 680–685.
- Ressler J., Nemeroff C. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000; 12: 2–19.
- Meana J.J., Barturen F., Garcia-Sevilla J.A. Adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol. Psychiatry* 1992; 31: 471–490.
- De Bellis M., Geraciotti T., Altemus M., Kling M. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in fluoxetine-treated patients with major depression and in healthy volunteers. *Biol. Psychiatry* 1993; 33 (8–9): 636–641.
- Rogóż Z., Skuza G., Dlaboga D., Maj J., Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of repeated treatment with tianeptine and fluoxetine on the central alpha(1)-adrenergic system. *Neuropharmacology* 2001; 41: 360–368.
- Sulser F., Vetulani J., Mobley P.L. Mode of action of antidepressants and behavioral parameters. *Acta Psychiatr. Scand.* 63 (Suppl. sant drugs (commentary)). *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27: 257–261.
- Leonard B.E. Noradrenaline in basic models of depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997; 7: 11–16.
- Vetulani J., Nalepa I. Antidepressants: past, present, future. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 40: 351–363.
- Jönsson E., Nöthen M., Gustavsson P. i wsp. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Psych. Res.* 1998; 79: 1–9.
- Szot P., Ashliegh E., Kohen R., Petrie E., Dorsa D., Veith R. Norepinephrine transporter mRNA is elevated in the locus coeruleus following short- and long-term desipramine treatment. *Brain Res.* 1993; 618: 308–312.
- Kirchheiner J., Nickchen K., Bauer M. i wsp. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variants to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry* 2004; 9: 1–32.
- Miller H.L., Ekstrom R.D., Mason G.A. Noradrenergic function and clinical outcome in antidepressant pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 617–623.
- Yoshida K., Takahashi H., Higuchi H. i wsp. Prediction of antidepressant response to milnacipran by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161 (9): 1575–1580.
- Owen D., Du L., Bakish D., Lapiere Y.D., Hrdina P.D. Norepinephrine transporter gene polymorphism is not associated with susceptibility to major depression. *Psychiatry Res.* 1999; 87 (1): 1–5.
- Zill P., Engel R., Baghai T.C. i wsp. Bondy B. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 489–493.
- Chang C.C., Lu R.B., Chen C.L. i wsp. Lack of association between the norepinephrine transporter gene and major depression in a Han Chinese population. *J. Psychiatry Neurosci.* 2007; 32 (2): 121–128.
- Stober G., Nothen M.M., Porzgen P. i wsp. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 67: 523–532.
- Leszczynska-Rodziewicz A., Czerni P.M., Kapelski P. i wsp. A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology.* 2002; 45 (4): 182–185.