

Monika Dmitrzak-Węglarz

Zakład Genetyki w Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Genetyka jadłowstrętu psychicznego — istniejący stan wiedzy i perspektywy przyszłych badań

## *The genetics of anorexia nervosa: the current status and perspectives for future research*

### Abstract

Anorexia nervosa (AN) is a complex disorder with the highest range of mortality among psychiatric disorders. Genetic studies on twins and families provided from 12 years suggested a substantial genetic influence for AN. Because there is no straight connection between symptoms and molecular pathology of disease, therefore identification of genes predisposing to disease is difficult. Originally research focused on neurotransmitters genes such as serotonergic and dopaminergic system genes, and genes involved in body weight and food intake regulation. In the next stage meta-analyses with large sample size were used. Also some studies used subphenotypes and strategy of endophenotypes. Unfortunately, results achieved in these studies did not provide unequivocally findings. Currently genome-wide association studies (GWAS) era begins. We hope that GWAS will help to identify genes and pathways involved in eating disorders. The elucidation of the molecular mechanisms underlying eating disorders might improve therapeutic approaches. The aim of this paper is summarizing the hitherto genetics association studies in AN and showing perspectives for future research.

*Psychiatry 2010; 7, 6: 203–226*

**key words:** anorexia nervosa, molecular genetics, gene, polymorphism

### Wstęp

Zaburzenia jedzenia, a w szczególności jadłowstręt psychiczny (AN, *anorexia nervosa*), stanowią poważny i ciągle rosnący problem społeczny. Zaburzenia te dotyczą około 4% populacji młodych kobiet [1], a ryzyko śmierci z powodu powikłań lub popełnienia samobójstwa w ich przebiegu wynosi prawie 20% [2]. Obecnie stosowane formy terapii charakteryzują się niską skutecznością i dużym odsetkiem nawrotów choroby. Dlatego są prowadzone intensywne badania w celu wyjaśnienia zjawisk molekularnych i neurochemicznych leżących u podstaw AN. Etiopatogeneza AN jest złożona i słabo poznana. Badania

wpływu czynników biologicznych, psychologicznych i środowiskowych na rozwój i utrzymywanie się AN dostarczają sprzecznych rezultatów.

Dotychczasowe badania rodzin i bliźniąt wskazują na istotną rolę podłoża genetycznego w patogenezie AN. Wskazuje się, że zaburzenia na poziomie neuroprzekazników, neuropeptydów i neurohormonów występują zarówno w ostrej fazie choroby, jak i w remisji po uzyskaniu prawidłowej masy ciała, dlatego też związane z nimi geny były potencjalnymi kandydującymi w AN. Niestety, klasyczne badania asocjacyjne jak dotąd nie przyniosły jednoznacznych wyników.

### Modele dziedziczenia

Zaburzenia jedzenia należą do chorób złożonych. Obecnie przyjmuje się model poligeniczny choroby, w którym istotne znaczenie ma współdziałanie dużej liczby genów o małym efekcie działania. W dziedziczeniu wielogenowym pomiędzy genami dochodzi do interakcji lub sumowania się ich działania, a każ-

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Monika Dmitrzak-Węglarz  
Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii  
UM im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Szpitalna 27/33  
61–572 Poznań,  
tel.: 61 849 13 11, faks: 61 848 01 11  
e-mail: mweglarz@ump.edu.pl

dy z genów z osobna prawdopodobnie tylko częściowo przyczynia się do powstania choroby. Dodatkowo czynniki środowiskowe mogą modulować ekspresję i wzajemne oddziaływania między genami, dlatego badania genetyczne chorób złożonych wiążą się z problemami metodologicznymi. Nie obserwuje się bowiem w tym przypadku prostej zależności pomiędzy fenotypem i genotypem. W dotychczasowych badaniach analizowano geny kandydujące, które potencjalnie mogły wpływać na fenotyp choroby. Rozbieżności w uzyskiwanych wynikach mogą wynikać z szerokiego spektrum objawów AN, dlatego w badaniach genetycznych AN należy mieć na względzie wiele cech klinicznych charakteryzujących tę chorobę:

- przewaga występowania choroby u dziewcząt i młodych kobiet, w stosunku do płci męskiej 9:1;
- manifestacja objawów choroby w okresie dojrzewania;
- u około 30% pacjentek z rozpoznaniem AN w późniejszym okresie rozwijają się objawy bulimii, przy czym odwrotna sekwencja występuje znacznie rzadziej;
- wysoki stopień współwystępowania z AN takich zaburzeń, jak: zespół obsesyjno-kompulsywny (OCD, *obsessive-compulsive disorder*), depresja czy szeroko pojęte zaburzenia lękowe.

### Badania rodzin i bliźniąt

W celu określenia udziału czynników genetycznych w etiopatogenezie AN analizuje się wyniki badań rodzin, bliźniąt i dzieci adoptowanych. Celem badań rodzinnych jest ocena stopnia ryzyka zachorowania na określoną chorobę u członków rodziny chorego. W tym badaniu dokonuje się porównania częstości występowania zaburzeń wśród krewnych chorego z częstością występowania tych zaburzeń w populacji ogólnej. Jest to podstawowy krok w ustaleniu genetycznego podłoża choroby. Pierwsze tego typu badanie przeprowadzili Hudson i wsp., którzy wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia AN u krewnych osób z tym samym zaburzeniem w porównaniu z populacją ogólną [3]. Gorwood i wsp. opisali znacząco częstsze występowanie AN wśród krewnych pierwszego stopnia probanda (3, 22%) niż u krewnych z grupy kontrolnej (0,02%) [4]. Z kolei Stein i wsp. prowadzący badania nad pacjentkami z AN stwierdzili, że 43% siostr i 26% matek osób badanych miało w swoim życiu różnego typu zaburzenia jedzenia [5]. Wyniki kolejnych badań potwierdzają tendencję do rodzinnego występowania AN [6, 7]. Wyniki badań rodzin prowadzone zarówno wśród pacjentów re-

krutowanych w klinikach, jak i w populacji ogólnej nie zawsze potwierdzają rodzinne występowanie tego zaburzenia [8–10]. Dlatego lepszą strategią są badania bliźniąt, które pozwalają na określenie udziału czynników genetycznych i środowiskowych w patomechanizmie chorób. Wyniki badań przeprowadzonych przez Strobera wsp. wykazały, że w przypadku bliźniąt monozygotycznych (MZ) stopień zgodności zachorowania na AN wynosi 55%, natomiast u bliźniąt dizygotycznych (DZ) jest znacznie mniejszy i waha się w granicach około 7% [6]. We wcześniejszych badaniach Holland i wsp. przedstawili podobne wyniki — stopień zgodności dla bliźniąt MZ 56%, a dla bliźniąt DZ 5% [11]. Z kolei Walters i Kendler nie potwierdzili istnienia komponenty genetycznej w AN [12]. W swoich analizach uwzględnili ponad 2000 bliźniąt płci żeńskiej, wśród których w zaledwie niewielkim odsetku retrospektywnie zdiagnozowano AN. Ponadto stopień współzachorowalności był większy w przypadku bliźniąt DZ niż MZ. W późniejszych badaniach Kipman i wsp. stwierdzili, że u bliźniąt MZ AN występuje w 44–57% przypadkach, natomiast u bliźniąt DZ zgodność zachorowania jest mniejsza i wynosi 3–12,5% [13]. Jednak większość badań wskazuje, po pierwsze, na większą zgodność w występowaniu choroby u bliźniąt MZ niż DZ, co może być dowodem wskazującym na genetyczne podłożo choroby. Po drugie, stwierdzony brak 100-procentowej zgodności w występowaniu AN u bliźniąt MZ może oznaczać, że w patogenezie AN istotne znaczenie mają także czynniki środowiskowe. Bulik i wsp., powtarzając badania bliźniąt z AN doszli do wniosku, że brak dokładnego określenia udziału addytywnych czynników genetycznych i środowiskowych pozwala mimo wszystko wnioskować o podłożo genetycznym tego zaburzenia [14].

Badania bliźniąt i rodzin mogą też posłużyć do ustalenia stopnia odziedziczalności. Wartość ta określa stopień, w jakim choroba jest determinowana przez czynniki genetyczne. Dla AN odziedziczalność szacuje się na 33–84% [15–17]. Tak wysoka wartość odziedziczalności potwierdza słuszność poszukiwania genów predysponujących do zachorowania.

### Analiza sprzężeń

Wyniki badań metodą analizy sprzężeń wykazały, że w przypadku zaburzeń jedzenia istnieje kilka różnych *loci* w genomie człowieka związanych potencjalnie z ryzykiem zachorowania. Największe tego typu próby kliniczne zostały przeprowadzone dzięki międzynarodowej współpracy naukowców w ramach *Price Foundation* poszukującej podłoża genetycznego za-

burzeń jedzenia [18]. W pierwszym etapie do badań włączono chorych z różnymi formami zaburzeń jedzenia. Uzyskane wyniki wskazały na sprzężenie chromosomów 1, 4, 11, 13 oraz 15. W kolejnym etapie do badań wyselekcjonowano rodziny z przypadkami o restrykcyjnym typie AN. W tej grupie najsilniejsze sprzężenie wykazał rejon długiego ramienia chromosomu 1 (1p33-36). Wynik ten był szczególnie obiecujący, bowiem w rejonie sprzężenia znajduje się gen receptora opioidowego delta (*OPRD1*) i gen kodujący receptor serotoninowy 1D (*5-HTR1D-1p36.1-p34.3*), które są jednymi z genów kandydujących, które wykazały asocjację z AN [19]. W niezależnych badaniach pacjentów z AN z zastosowaniem analizy *Quantitative Trait Loci* (QTL) uzyskano silne sprzężenie z obsesyjnością w rejonie 6q21 oraz lękiem w rejonie 9p21.3. Ponadto stwierdzono związek niskich wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) z 4q13.1, obawy przed popełnieniem błędu z 11p11.2 oraz 17q25.1, oraz związek obsesji związanych z jedzeniem z rejonem 17q25.1 i 15q26.2 [20]. Analiza sprzężeń w przypadku chorób złożonych wskazuje jedynie rejon chromosomu potencjalnie zaangażowany w predyspozycję do zachorowania. Oznacza to z jednej strony zawężenie pola badawczego w poszukiwaniach genów kandydujących, ale z drugiej — stosując analizę tego typu, można pominąć geny niepodważalne o związek z chorobą o nieznaną funkcję lub jeszcze nieopisane.

### Badania asocjacyjne genów kandydujących

Pierwotnym punktem odniesienia w poszukiwaniach genów kandydujących stały się biochemiczne i neurobiologiczne koncepcje etiopatologiczne AN. W szczególności zaburzenia w układach neuroprzebieżności dopaminergicznego i serotonergicznego związanych z regulacją wagi stały się punktem wyjścia w wytypowaniu pierwszych genów kandydujących. W tradycyjnych analizach asocjacyjnych badania są prowadzone według dwóch strategii. Pierwsza to klasyczna analiza *case-control studies* (CC), w których porównuje się częstość genotypów i alleli pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną. Druga strategia obejmuje badanie rodzin (*family-based*) tak zwane „trio”, w skład którego wchodzi pacjent oraz ich zdrowi rodzice. Metodę tę wykorzystuje się w celu uniknięcia błędów wynikającego z niejednorodności badanych populacji z pominięciem grupy kontrolnej przy zastosowaniu testu TDT (*transmission/disequilibrium test*) lub HRR (*haplotype-relative-risk*). Obydwa podejścia są wykorzystywane w molekularnych analizach genetycznych AN. Dotychczas ukazało się

146 prac dotyczących badań asocjacyjnych w AN obejmujących analizę 220 genów kandydujących. Wśród wybranych genów znalazły się, związane z biochemiczną i neurorozwojową koncepcją AN, geny układu serotonergicznego (*5-HTT*, *5-HTR*), dopaminergicznego (*DRD2-4*, *COMT*) czy neurotrofin (*BDNF*, *NTRK*). W AN badano również geny kandydujące wybrane ze względu na: wyniki analizy sprzężeń (*OPRD1*, *5-HTR1D*), związek z biologiczną regulacją odżywiania (*AgRP*, *POMC*), w tym geny kodujące neurohormony (*CCK*) i neuromodulatory (*OB*, *NPY*, *GRE*), a także geny związane z regulacją energetyczną (*UCP2/3*), geny układu neuroendokrynnego z uwzględnieniem hormonów płciowych (*ESR1* i *ESR2*), układu immunologicznego związane ze stanem zapalnym (TNF) i inne (*55 GPR55*, *CLOCK*, *SPATA17*, *CNTN5*). W tabelach 1–8 podsumowano dotychczasowe wyniki badań asocjacyjnych głównych genów kandydujących, dla których ukazały się przynajmniej dwa dostępne doniesienia literaturowe.

### Biochemiczne koncepcje choroby związane z układami neuroprzebieżników

#### Układ serotonergiczny

Układ serotonergiczny jest zaangażowany w liczne procesy biologiczne, fizjologiczne i behawioralne związane z przyjmowaniem pokarmu. Układ obejmuje hydroksylazę tryptofanu (TPH, *tryptophan hydroxylase*) zaangażowany w proces biosyntezy serotoniny, transporter serotoniny (*5-HTT*) decydujący o wychwycie zwrotnym serotoniny oraz wiele receptorów serotoniny (*5-HT*). Stymulacja układu serotonergicznego hamuje uczucie głodu i tym samym obniża ilość przyjmowanego pokarmu. Udowodniono, że serotonina zmniejsza łaknienie oraz przyspiesza uczucie sytości [53, 54]. Koncepcja serotonergiczna AN zakłada pierwotną nadczynność neuroprzebieżnictwa serotoninowego (*5-HT*) prowadzącą do rozwoju restrykcyjnego modelu żywienia. Zaburzenia w aktywności tego układu wykazały wyniki badań biochemicznych. U większości pacjentek z AN zaobserwowano spadek stężenia kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (metabolitu serotoniny będącego wykładnikiem aktywności serotonergicznej) w płynie mózgowo-rdzeniowym, w porównaniu z grupą kontrolną osób bez stwierdzonych zaburzeń jedzenia [55]. Ponadto wymienione nieprawidłowości utrzymywały się także po wyrównaniu masy ciała i remisji choroby, co wskazuje na przedchorobowe zaburzenia w układzie serotonergicznym [56]. Na zaburzenia układu serotonergicznego w zaburzeniach

jedzenia wskazują również wyniki badań osobowości. W wywiadzie u większości pacjentek stwierdza się perfekcjonizm, osobowość obsesyjno-kompulsywną i/lub zaburzenia lękowe, mogące stanowić objawy prodromalne AN [57, 58]. Wskazuje się, że zaburzenia neuroprzeżywalności 5-HT stanowią podłoże zarówno zaburzeń lękowych, zachowań obsesyjnych, jak i depresji [59]. Już w 1993 Cloninger postulował, że wzrost aktywności układu 5-HT wpływa na regulację zachowania i może być związany z wymiarem osobowości unikania urazów (*harm avoidance*) [60]. Potwierdziły to wyniki badań Bailera i wsp., którzy stwierdzili asocjację pomiędzy aktywnością receptora 5-HT<sub>2A</sub> a unikaniem urazów u pacjentek z bulimicznym typem AN [61]. Mechanizm ów może polegać na tym, że głodzenie redukuje stężenie serotoniny w przestrzeniach synaptycznych. Na skutek tego dochodzi do obniżenia stymulacji receptorów 5-HT<sub>2A</sub>, a tym samym do obniżenia poczucia lęku i strachu [62, 63]. Większość dotychczasowych badań asocjacyjnych genów układu serotonergicznego jest niejednoznaczna z dwoma wyjątkami.

Wyniki wielu badań wskazały na udział receptora 5-HT<sub>2A</sub> w kontroli apetytu i sytości [61, 64–66]. Dlatego gen tego receptora zwrócił uwagę wielu badaczy poszukujących genetycznego podłoża zaburzeń jedzenia. Pierwsze pozytywne wyniki badań asocjacyjnych w AN dotyczyły polimorfizmu A>G w pozycji –1438 genu *5-HTR2A*. Od tamtej pory polimorfizm –1438A>G był najintensywniej badany w związku z zaburzeniami jedzenia. Część wyników badań potwierdzało wcześniejsze doniesienia [67–69], w innych asocjację potwierdzono tylko w podgrupie pacjentek z restrykcyjnym typem AN [70, 71]. Z kolei część prac prezentowała wyniki negatywne [72–80]. Przy tak znacznej liczbie badań zarówno pozytywnych, jak i negatywnych możliwe rozstrzygnięcie przynoszą wielośrodkowe badania typu metaanaliza. Pierwsza metaanaliza wykazała brak asocjacji [74], jednak wyniki kolejnych, obejmujących większą liczbę analiz i uwzględniających heterogenność badanych populacji potwierdziły, że ryzyko AN jest związane z allelem –1438A [81, 82]. Dlatego, badacze sugerują, że gen *5-HTR2A* może być traktowany jako związany z ryzykiem AN.

Transporter serotoniny (SERT, *serotonin reuptake transporter*) należy do neuronalnych, błonowych transporterów Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup> -zależnych i odpowiada za wychwyt zwrotny serotoniny z przestrzeni synaptycznej [83, 84]. W rejonie promotora genu zidentyfikowano polimorfizm 5-HTTLPR (*serotonin transporter linked polymorphic region*) zlokalizowany około tysiąca par zasad

przed miejscem inicjacji transkrypcji [85]. Polimorfizm ten charakteryzuje się insercją lub delecją fragmentu wielkości 44 par zasad (pz). Ten funkcjonalny polimorfizm jest związany ze zróżnicowaną aktywnością transkrypcyjną genu. Allel z delecją 44 pz (allel „*short*”) charakteryzuje się trzykrotnie mniejszą aktywnością transkrypcyjną niż allel z insercją 44 pz (allel „*long*”) [86, 87]. Również i w tym przypadku opublikowano pozytywne [72, 88] oraz negatywne wyniki badań [89, 91]. Metaanaliza przeprowadzona w populacji czeskiej i polskiej nie potwierdziła asocjacji z AN [82]. Niemniej, wyniki kolejnych metaanaliz obejmujących większe badane grupy wskazują, że allel „s” może być rozpatrywany jako czynnik ryzyka AN [92–94].

### **Układ noradrenergiczny**

Noradrenalina to neurohormon wydzielany w części rdzeniowej nadnerczy, zwykle razem z adrenaliną, w sytuacjach powodujących stres. Ma działanie słabsze niż adrenalina. W badaniach biochemicznych pacjentek z AN w remisji posiadających prawidłową masę ciała stwierdzono niższe stężenia noradrenaliny w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej, co oświadczyło o zaburzeniach w układzie noradrenergicznym pacjentek z AN [95–97]. W promotorze genu kodującego transporter norepinefryny opisano polimorfizm NETpPR — złożony, bowiem dotyczy 4-nukleotydowego fragmentu (AAGG) powtórzonego 1–6 razy. Delecja 4 pz — (S4) lub inercja (L4) fragmentu AAGG4 powoduje utratę lub uzyskanie miejsca wiązania czynnika transkrypcyjnego Elk1. W ten sposób zachodzi regulacja ekspresji genu, co w konsekwencji zmienia wychwyt zwrotny noradrenaliny [98]. Urwin i wsp. stwierdzili, że allel L4 może być związany z ryzykiem AN poprzez bezpośredni wpływ na rozwój AN o typie restrykcyjnym, jak również poprzez nierównowagę sprzężeń z innym *loci* dla AN [99]. W kolejnej opublikowanej pracy Urwin i wsp. rozszerzyli analizę o polimorfizm 5-HTTLPR. Badali, czy istnieje epistaza pomiędzy badanymi genami, czyli zjawisko, w którym jeden gen maskuje ujawnienie się fenotypowe drugiego genu. Niemniej, nie zaobserwował, by takie zjawisko miało miejsce w przypadku AN [100].

### **Układ dopaminergiczny**

Zaburzenia w transmisji dopaminergicznej mogą odgrywać istotną rolę w układzie nagrody związanej z jedzeniem [101]. Stwierdzono wzrost przekazywania dopaminergicznego przy naturalnych czynnościach nagradzających, takich jak seks, woda i pożywienie

[102, 103]. Na działanie monoamin w kontroli apetytu i regulacji wagi wskazywali już Gorwood i wsp. [104]. Zaburzenia układu dopaminergicznego w etiologii AN potwierdza działanie amfetaminy [105]. Amfetamina nasila przeobrażenie dopaminergiczne w bocznej części podwzgórza i pobudza ośrodek sytości, powodując wzmożony metabolizm przy zmniejszonym łaknieniu, prowadząc do wyniszczenia organizmu u osób uzależnionych.

Jeszcze silniejszy związek układu dopaminergicznego z regulacją przyjmowania pokarmu i możliwym rozwojem AN przedstawił Meguid wsp. [106]. Postulują oni działanie dopaminy zarówno na neuropeptydowe stymulatory przyjmowania pokarmu, takie jak NPY (*neuropeptide Y*), oreksyna, AgRP (*Agouti-related protein*), jak i na inhibitory, do których zalicza się melanokortynę ( $\alpha$ -MSH, *melanocyte stimulating hormone*) czy występujący w podwzgórzu neuropeptyd CART (*cocaineamphetamine-regulated transcript*).

W dotychczasowych badaniach asocjacyjnych w AN obejmujących geny układu dopaminergicznego najbardziej obiecujące wyniki przyniosły badania genu kodującego katechol-O-metylotransferazę (*COMT*). Katechol-O-metylotransferaza jest głównym enzymem inaktywującym neuroprzebieżnik katecholaminowy, w tym i dopaminę, i norepinefrynę. Większość badań skupiła się na funkcjonalnym polimorfizmie polegającym na substytucji G>A w eksonie 4 genu, co powoduje zamianę aminokwasu waliny w metioninę na poziomie białka [107]. Ten polimorfizm jest związany z aktywnością enzymatyczną *COMT*. Wariant białka zawierający metioninę jest 3–4 razy mniej aktywny od wariantu z waliną [107, 108]. Pierwsze pozytywne doniesienie związku genu *COMT* i AN przedstawili Frisch i wsp. w 2001 [108]. Kolejne publikacje prezentowały zarówno pozytywne [76, 109–112], jak i negatywne [113–115] wyniki badań. W jedynej jak dotąd opublikowanej metaanalizie z sześciu europejskich ośrodków badacze nie potwierdzili znaczenia polimorfizmu Val158Met jako czynnika ryzyka zachorowania na AN [113].

### **Hormony i neuroprzebieżniki modulujące łaknienie**

Biologiczna regulacja odżywiania opiera się na sygnałach o stanie odżywienia tkanek. Głównym ośrodkiem regulacji przyjmowania pokarmu, zbierającym informacje ze źródeł obwodowych i ośrodkowych jest podwzgórze ze szczególną rolą jądra łukowatego [116]. Informacje dostarczane do ośrodka łaknienia uruchamiają mechanizmy regulacyjne, w efekcie czego kształtują uczucie głodu, sytości i apetytu. Zaburzenia

czynnościowe lub organiczne tych ośrodków mogą zmieniać zachowania człowieka w zakresie nawyków i tym samym przyczyniać się do wzrostu lub utraty masy ciała. Regulacja przyjmowania pokarmu jest związana z istnieniem dwóch antagonistycznie działających ośrodków: układu oreksygenicznego (ośrodek sytości) zlokalizowanego w części brzuszno-przyśrodkowej podwzgórza oraz układu anoreksygenicznego (ośrodek głodu) umiejscowionego w części bocznej podwzgórza. W układzie oreksygenicznym ujemny bilans energetyczny, spadek stężenia leptyny i glukozy we krwi oraz oreksyny różnymi drogami i za pośrednictwem swoistych receptorów wpływają na zwiększenie ekspresji i syntezy mRNA dla neuropeptydu Y i AgRP w neuronach jądra łukowatego podwzgórza [117]. Neuropeptyd Y powoduje wzrost łaknienia i zmniejsza termogenezę [118, 119]; hamuje również sekrecję serotoniny w jądrze przykomorowym, która pobudza ośrodek sytości [120–122]. Gen kodujący białko Agouti jest endogennym inhibitorem receptorów melanokortynowych (MC3-R MC4-R) [121, 122]; przeciwdziała łącznie się hormonu stymulującego wydzielanie  $\alpha$ -MSH z receptorami, osłabiając działanie układu anoreksygenicznego [123]. Z kolei układ anoreksygeniczny działa antagonistycznie w stosunku do układu oreksygenicznego. W odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy zwiększa się wydzielanie insuliny — hormonu, który hamuje w mózgu syntezę NPY. Niemniej, najważniejszą rolę w hamowaniu apetytu przypisuje się leptynie. Pobudza ona syntezę czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF, *corticotropin releasing factor*), który hamuje syntezę NPY — osłabiając działanie układu oreksygenicznego. Leptyna, poprzez związanie się ze swoistymi receptorami powoduje wzrost syntezy propiomelanokortyny (POMC, *proopiomelanocortropic hormone*) pobudzającej wydzielanie hormonu stymulującego melanocyty [124]. Uwolniony po stymulacji leptyną —  $\alpha$ -MSH, poprzez swoje receptory MC3-R MC4-R w jądrze bocznym podwzgórza, hamuje łaknienie [125, 126]. Melanokortyna zmniejsza również ekspresję NPY. Innym czynnikiem ograniczającym przyjmowanie pokarmu i również zależnym od stężenia leptyny jest CART [127].

W badaniach molekularnych poszukujących genów predysponujących do AN na pierwszy plan wysunęła się leptyna odkryta w 1994 roku. Ekspresja genu kodującego leptynę (*OB*, *obesity gene*) jest najwyższa w białej tkance tłuszczowej i w mózgu. W prawidłowych warunkach wzrost masy tkanki tłuszczowej, spożycie pokarmu i związana z tym hiperglikemia oraz hiperinsulinemia, a także wzrost temperatury

otoczenia powodują zwiększenie wytwarzania leptyny, która z kolei przenika przez barierę krew–mózg do ośrodka głodu i sytości, gdzie przekazuje informacje o stanie tkanki tłuszczowej. Niskie stężenie leptyny w surowicy krwi jest istotną cechą pacjentek z AN w ostrej fazie choroby odróżniającą je w istotny sposób od zdrowych osób z grupy kontrolnej. Ponadto zaobserwowano, że stężenie leptyny pozostawało nadal znacznie niższe u pacjentek z AN, pomimo remisji choroby i utrzymywania prawidłowej masy ciała. Niemniej, analiza mutacji i polimorfizmów w genie leptyny u pacjentek z AN nie wykazała związku genu z ryzykiem AN. Również analiza trzech polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) w genie kodującym receptor leptyny (LEPR, *leptin receptor*) nie wykazała związku z AN [128].

Drugim obiecującym genem poddanym badaniom w poszukiwaniu związku z AN był gen *AGRP*. Neuron produkujący AgRP są czynnościowo i anatomicznie związane z neuronami wytwarzającymi NPY. Wraz z białkiem NPY reguluje poziom apetytu oraz bierze udział w utrzymaniu homeostazy metabolizmu i wydatkowania energii. Pobudzenie apetytu wywołane przez AgRP jest hamowane przez leptynę wydzielaną przez adipocyty w odpowiedzi na spożycie pokarmu; AgRP jest endogennym inhibitorem receptorów melanokortynowych (MC3-R, MC4-R), przeciwdziała łączeniu się hormonu stymulującego wydzielanie  $\alpha$ -MSH z receptorami, osłabiając działanie układu anoreksygenicznego i tym samym stymulując apetyt. Utrata funkcji genu na skutek mutacji teoretycznie może skutkować zaburzeniami w regulacji apetytu. U pacjentów z AN poddano analizie trzy polimorfizmy w obrębie genu *AgRP*. Stwierdzono, że allel Ala67 występował istotnie częściej w grupie pacjentek z AN niż w grupie kontrolnej [129]. Z kolei w badaniu metodą TDT stwierdzono, że allel Thr67 był istotnie częściej przekazywany przez zdrowych rodziców swoim chorym dzieciom [130]. W tej sytuacji przedstawione wyniki są niejednoznaczne.

Grelina, jako „najmłodszy” odkryty peptyd odgrywający znaczącą rolę w regulacji masy ciała, jest obecnie interesującym przedmiotem badań. Hormon ten jest produkowany głównie w żołądku i dwunastnicy, a także w jelitach, nerkach, podwzgórze, przysadce, łożysku i trzustce [131, 132]. Oznaczenia stężenia greliny w ciągu dnia wykazały, że ulega ono podwyższeniu, kiedy zwiększa się głód, a obniża się znacząco po jedzeniu. Wykazuje ona fizjologiczne działanie w kontroli przyjmowania pożywienia, działa

jako hormon oreksygeniczny, prawdopodobnie przez stymulację wydzielania NPY, działając antagonistycznie w stosunku do leptyny [124]. Japońscy badacze wykazali, że wstrzyknięcie greliny do mózgu myszy powoduje u nich wzrost apetytu i przyrost masy ciała. Zablokowanie greliny prowadzi do zmniejszenia łaknienia i spożywania mniejszych ilości pokarmu [133]. Gen kodujący grelinę *GHRL* koduje probiałko, z którego w wyniku enzymatycznej obróbki potranslacyjnej powstaje oreksygeniczna grelina i anoreksygeniczna obestatyna. W przypadku analizy dwóch polimorfizmów (Leu72Met, Arg51Gln) zlokalizowanych w części genu kodującej grelinę istnieją dwa pozytywne [130, 134], jak i dwa negatywne doniesienia [135, 136]. Pojedyncze negatywne badanie dotyczące polimorfizmu zlokalizowanego w genie receptora greliny (*GHSR*) nie rozstrzyga jednoznacznie o wpływie obu genów na ryzyko AN.

Cholecystokina (CCK, *cholecystokinin*) to neurohormon produkowany przez przewód pokarmowy i trzustkę, którego wydzielanie jest stymulowane przez obecność pożywienia w przewodzie pokarmowym. Głównym zadaniem CCK jest wywołanie skurczu pęcherzyka żółciowego i rozszerzenie żołądka. Cholecystokina dociera z krwią do mózgu i oddziałuje na podwzgórze. W efekcie jej oddziaływania na podwzgórze zmniejsza się proces łaknienia. Prawdopodobnie CCK pośredniczy w działaniu leptyny i aktywacji układu anoreksygenicznego [137]. de Krom i wsp., badając 5 polimorfizmów SNP w obrębie regionu 3' nieulegającego translacji stwierdzili, że w przypadku polimorfizmu rs11129946 pacjenci z AN częściej prezentowali genotyp AC [138]. Z kolei Miyasaka i wsp., badając dwa inne polimorfizmy w genie CCK, nie uzyskali istotnej asocjacji [139].

Pomimo bezpośredniego związku neurohormonów i neuromodulatorów w regulacji przyjmowania pokarmu i licznych prac wykazujących związek polimorfizmów kodujących ich genów z regulacją masy ciała i otyłością nie ma zbyt wielu badań asocjacyjnych w AN. Istnieją pojedyncze doniesienia, które nie pozwalają na wyciąganie ostatecznych wniosków. Może to wynikać z niepowodzeń pierwszych analiz, które nie zachęcały innych badaczy do podjęcia badań replikacyjnych, jak również ze związkiem z otyłością.

### Neurorozwojowa koncepcja jadłowstrętu psychicznego — neurotrofiny

Neurorozwojowa hipoteza powstawania zaburzeń psychicznych, postuluje nieprawidłowości w rozwoju mózgu. Wśród czynników genetycznych mogących mieć związek z zaburzeniami rozwoju mózgu

szczególne zainteresowanie budzi BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) — czynnik neurotroficzny mózgowo pochodny [140]; BDNF wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, serotonergicznych i cholinergicznych [141]. Czynnik neurotroficzny mózgowo pochodny jest ważnym czynnikiem rozwoju kory czołowej i hipokampa [142]. We wczesnym okresie życia BDNF wpływa prawie na wszystkie aspekty rozwoju centralnego układu nerwowego; należy do rodziny białkowej neurotrofin, oddziałuje z receptorem błonowym TrkB (*tyrosine kinase B*) [143]. Związanie BDNF z receptorem prowadzi do aktywacji złożonych wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, w których zaangażowanych jest wiele białek tak zwanych wtórnych przekaźników sygnału. Receptor błonowy TrkB ulega ekspresji w różnych jądrach podwzgórza. Wiele z tych jąder jest zaangażowanych w procesy kontroli aktywności ruchowej i sytości. Z tego powodu BDNF mógłby wpływać na aktywność fizyczną oraz zachowania związane z przyjmowaniem pokarmu. Pierwsze doniesienie Lapchaka i Heftiego wskazywało na rolę BDNF w regulacji zachowań żywieniowych i ograniczaniu przyrostu masy ciała [144]. W modelu zwierzęcym podanie BDNF bezpośrednio do podwzgórza szczurów spowodowało utratę masy i supresję apetytu [145]. Opisane zaburzenia są obserwowane w okresie niedożywienia. Czynnik ten wpływa również na wydzielanie hormonalne, w tym również na oś podwzgórza–przysadka–gonady, których nieprawidłowe funkcjonowanie postuluje się w etiopatologii AN. Wśród licznie badanych polimorfizmów genu BDNF największe znaczenie w predyspozycji do chorób neuropsychiatrycznych przypisuje się funkcjonalnemu polimorfizmowi typu SNP. Polimorfizm ten charakteryzuje się substytucją 196G>A powodującą na poziomie białka zamianę waliny w pozycji 66 na metioninę (Val66Met). Zamiana ta wpływa na sekrecję kodowanej formy białka. Ponadto wykazano, że allel Val66 wiąże się z większą aktywnością białka, co wpływa na wiele szlaków przekazywania sygnału na poziomie neuronalnym. Uzyskane wyniki badań asocjacyjnych w chorobach psychicznych są niejednoznaczne. W przypadku AN pierwotnie allel Met66 wykazał silną asocjację z restrykcyjnym typem AN i niską wartością współczynnika BMI w populacji hiszpańskiej [146]. Wyniki wykonanych badań replikacyjnych potwierdziły asocjację allelu Met66 w całej grupie zaburzeń jedzenia, niezależnie od badanej subpopulacji (bulimia, AN restrykcyjna i bulimiczna) [147–151]. Nieliczne jak dotąd negatywne doniesienia [130, 152] nie wykluczają allelu Met66 jako czynnika ryzyka dla

AN. Ponadto wyniki badań asocjacyjnych genów receptorów (*NTRK2* i *NTRK3*) dla BDNF wskazują na istotne znaczenie neurotrofin w regulacji zachowań żywieniowych i potencjalnych czynników predysponujących do AN.

### Układ endokannabinoidowy

Układ endokannabinoidowy (ECS, *endocannabinoid system*) obejmuje receptory kannabinoidowe (CB1 i CB2), ich naturalne ligandy (endokannabinoidy) oraz enzymy związane z ich syntezą, wychwytem i degradacją, do których należą: N-acylo-fosfatydilo-etanolamino-selektywna fosfolipaza D (NAPE-PLD, *N-acyl phosphatidylethanolamine phospholipase D*), lipaza diacylglicerolu (DAGL [*diacylglycerol lipase*]  $\alpha$  i  $\beta$ ), hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (FAAH [*fatty acid amide hydrolase*], odpowiadająca za metabolizowanie anandaminy) oraz lipaza monoacylglicerolu (MAGL [*monoacylglycerol lipase*], uczestnicząca w metabolizowaniu 2-AG). Układ bierze udział w regulacji bilansu energetycznego, przyjmowania pokarmu, metabolizmu węglowodanów i lipidów. Działanie neuromodulacyjne ECS nie jest w pełni wyjaśnione. Działanie pobudzające łaknienie (oreksygeniczne) jest związane przede wszystkim z obecnością receptorów CB1 w jądrach podwzgórza związanych z ośrodkową regulacją przyjmowania pokarmu. Postuluje się, że pod ich wpływem dochodzi między innymi do wzrostu ekspresji i produkcji NPY oraz hamowania ekspresji hormonu korykotropowego (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). Dlatego wzmożone łaknienie pod wpływem glikokortykoidów jest pośrednio wynikiem działania ECS. Wykazano również związek pomiędzy ECS a działaniem greliny i leptyny. Stwierdzono, że blokada receptorów CB1 powoduje brak pobudzenia apetytu po podaniu greliny. Wyniki badań kobiet z prawidłową masą ciała i AN wykazały istnienie ujemnej korelacji między stężeniem leptyny i aktywnością endokannabinoidów [153]. Istnieje także synergizm w działaniu ligandów receptorów CB1 i MCR4. Zastosowanie antagonisty CB1 powoduje spadek masy ciała, a także insulinooporności, stężenia insuliny na czczo, wzrostu stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenia stężenia triglicerydów. W dotychczasowych badaniach asocjacyjnych w AN Siegfried i wsp. przedstawili analizę trójnukleotydowego (AAT)<sub>n</sub> polimorfizmu typu VNTR (*variable number of tandem repeats*) w genie kodującym receptor CB1 (*CNR1*). Zaobserwowano preferencyjną transmisję alleli z 14 powtórzeniami fragmentu AAT w grupie pacjentek o bulimicznym typie AN, natomiast alleli z 13 powtórzeniami w grupie pacjentek o restrykcyjnym ty-

pie AN [154]. Z kolei w badaniu Muller i wsp. obejmującym zarówno polimorfizm VNTR genu *CNR1*, jak i 15 innych polimorfizmów typu SNP w genach układu kanabinoidowego: *FAAH*, *NAAA* i *MGLL* nie stwierdzili związku z AN [155].

### **Regulacja metabolizmu energetycznego**

W obwodowej regulacji metabolizmu biorą udział receptory  $\beta_3$ -adrenergiczne, ulegające ekspresji w tkance tłuszczowej. Ich aktywacja, w której uczestniczą katecholaminy, prowadzi do lipolizy. Hinney i wsp. nie wykazali udziału tego genu w etiopatogenezie AN [156]. Aktywacja receptora  $\beta_3$ -adrenergicznego powoduje zwiększoną ekspresję tak zwanych białek rozprzęgających 2 i 3 (*UCP2* i *UCP3*, *uncoupling proteins*). Białka te biorą udział w przemieszczaniu się jonów w poprzek błony mitochondrialnej, regulując termogenezę na skutek odwrócenia potencjału elektrycznego. W przypadku pacjentek z AN zakładano, że zaburzenia w mitochondrialnej regulacji energii mogą być przyczyną generowania nadmiernego metabolizmu i związanego z tym spadku masy ciała. W badaniu dwóch polimorficznych markerów mikrosatelitarnych w obrębie rejonu chromosomu, w którym znajdują się geny *UCP2* i *UCP3* wykazano, że niektóre warianty genetyczne białek rozprzęgających mogą predysponować do wystąpienia AN [157, 158]. Jednak brak badań replikacyjnych i negatywne wyniki badań asocjacyjnych innych polimorfizmów w obrębie genu *UCP2/3* nie wydają się potwierdzać związku z ryzykiem AN [159, 160].

### **Układ hormonalny**

Ze względu na 10-krotnie częstsze występowanie AN u kobiet niż u mężczyzn oraz średni wiek zachorowania, który współwystępuje z okresem dojrzewania płciowego, wysunięto hipotezę dotyczącą udziału hormonów płciowych w etiopatogenezie AN. Takie powiązanie etiopatogenetyczne może wspierać stwierdzenie anorektycznego działania estrogenów w modelach zwierzęcych. Wykazano, anoreksygeniczne działanie estrogenów poprzez inhibicję ekspresji NPY i uczucia sytości zależnej od CCK. W badaniach asocjacyjnych wykazano, że allel 1082G polimorfizmu 1082A>G w obrębie genu receptora estrogenów *ESR2* (ER beta) wykazuje asocjację z występowaniem AN [160]. W kolejnym badaniu wykazano, że heterozygotyczność dotycząca powyższego polimorfizmu była związana z większym ryzykiem wystąpienia AN [129]. Podobnie w przypadku analizy asocjacji polimorfizmów w genie kodującym receptor estrogenowi *ESR1* (ER alfa), w którym dotychczas analizie poddano 4 polimorfizmy SNP

(rs2234693, rs9340799, rs726281, rs2295193), uzyskano niejednoznaczne rezultaty [161, 162].

### **Układ immunologiczny**

Jadłowstręt psychiczny występuje u 78% pacjentów w ostatnim roku choroby nowotworowej. Za występowanie kacheksji i objawów AN w dużej mierze są odpowiedzialne produkowane przez komórki nowotworowe substancje stymulujące organizm gospodarza do produkcji cytokin i limfokin oraz wywołujące nieprawidłową odpowiedź układu hormonalnego na stres metaboliczny wywołany nowotworem. Zwrócono uwagę na uwalniany przez makrofagi w obecności stanu zapalnego, infekcji lub uszkodzenia tkanek czynnik martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*) zwany kachektyną. Oddziałuje on zarówno miejscowo, jak i ogólnie, wywierając cytotoksyczny wpływ na komórki [163]. Czynnikiem ten zmniejsza aktywność lipazy lipoproteinowej, powodując zmniejszenie produkcji tłuszczów oraz aktywację proteolizy w tkance mięśniowej. W badaniach na zwierzętach wykazano, że TNF podawany w sposób ciągły doprowadza do powstania zespołu wyniszczenia [164]. Stężenie TNF w surowicy krwi pacjentek z AN było wyraźnie podwyższone [165]. Wśród badanych polimorfizmów najbardziej obiecujący wydawał się funkcjonalny polimorfizm -308G>A, wpływający na regulację transkrypcji [166]. Wyniki badań zarówno tego, jak i dwóch innych polimorfizmów genu TNF nie potwierdziły jak dotychczas znaczenia tego genu w predyspozycji do AN [77, 167].

### **Badania asocjacyjne w skali całego genomu — Genome Wide Association Study**

Pierwsze wyniki badań asocjacyjnych w skali całego genomu zostały opublikowane przez grupę naukowców z Japonii. Silny sygnał z AN wykazały dwa *loci*, 1q41 i 11q22. Najbardziej istotny związek zaobserwowano w przypadku polimorfizmu SNP rs2048332 znajdującego się w locus 1q41 w genie *SPATA17* (*spermatogenesis-associated 17*) — białku uczestniczącym w spermatogenezie. Analiza asocjacji układów haplotypów wskazała na statystycznie istotny związek haplotypu A-4-GT który obejmował cztery polimorfizmy SNP (rs6590474, D11S02681, rs737582, rs7947224) w locus 11q22. Blok sprzężenia obejmujący fragment 20,2 kb zawierał ekson 9 genu *CNTN5*, który koduje białko kontaktynę należącą do rodziny immunoglobulin. Białko to pełni istotną rolę jako cząsteczka adhezyjna. Prawdopodobna postulowana rola tego białka wiąże się z formowaniem połączeń aksonalnych w trakcie rozwo-



ju ośrodkowego układu nerwowego [168]. Przedstawione wyniki pokazują, jak dalece wybór genów kandydujących może odbiegać od rzeczywistych genów ryzyka, wskazując jednocześnie szlaki i białka wcześniej niepodjęte o związek z chorobą. W przypadku genu *SPATA17* trudno na obecnym etapie wyjaśnić potencjalny wpływ jego polimorfizmów na rozwój AN. W 2007 roku powstała koncepcja przeprowadzenia badań *Genome Wide Association Study* (GWAS) w AN w populacji europejskiej zainicjowana przez naukowców z Uniwersytetu w Północnej Karolinie (*University of North Carolina*) i *Kings College* w Londynie. Wielośrodkowa współpraca zaowocowała powstaniem konsorcjum *Genetics Consortium of Anorexia Nervosa* (GCAN), które na prowadzenie badań otrzymało dotację z *The Wellcome Trust Case Control Consortium* (WTCCC3). Założono zebranie ponad 4000 próbek DNA od osób z AN [169]. Pierwsze wyniki badań opublikowane w bieżącym roku objęły analizę 5105 polimorfizmów SNP w obrębie 182 genów wyselekcjonowanych na podstawie wcześniejszych analiz sprzężeń oraz opublikowanych wyników badań asocjacyjnych z AN [170]. Analizę asocjacji przeprowadzono w grupie 1085 pacjentek z rozpoznaniem AN i 677 osób zdrowych z grupy kontrolnej. Po zastosowaniu korekty dla testowania wielokrotnego nie uzyskano istotnej asocjacji ani w całej grupie pacjentów z AN, ani w podgrupach wyróżnionych na podstawie klinicznego obrazu choroby (podtyp restrykcyjny, podtyp AN z objawami kompulsywnego objadania się, podtyp AN stosujący środki przeczyszczające, typ restrykcyjny) dla żadnego z analizowanych polimorfizmów i układów haplotypów. Autorzy podkreślają, że negatywne wyniki prezentowanych badań nie oznaczają rzeczywistego braku istnienia asocjacji z powodu niewystarczającej mocy przeprowadzonej analizy. Wskazują natomiast na istotne znaczenie prowadzenia analiz w bardzo dużych grupach dla uzyskania wystarczającej mocy badania z równoległym zastosowaniem takich strategii, jak GWAS, analiza polimorfizmów typu CNV (*copy number variation*) czy sekwencjonowanie rzadkich wariantów. Wskazują również, że zamiast tradycyjnej analizy genów kandydujących lepszą strategią będzie analiza zespołów genów, których produkty tworzą szlaki związane z AN [170]. Wydaje się, że w najbliższym czasie można oczekiwać pierwszych tego typu wyników badań przeprowadzonych przez konsorcjum.

### Epigenetyka

Wydaje się, że zjawiska epigenetyczne mają ogromne znaczenie w etiologii chorób psychicznych, ponieważ w ich patogenezie wskazuje się na znaczenie interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. W tym wypadku mechanizmy epigenetyczne uważa się za czynnik sprzęgający pomiędzy nimi. Badania czynników epigenetycznych w zaburzeniach jedzenia są dopiero w fazie początkowej. Wyniki pierwszych badań globalnej metylacji DNA u pacjentek z AN wskazały obniżony poziom metylacji z jednoczesnym zwiększeniem metylacji promotora genu kodującego białko synukleiny alfa (SNCA) [171]. Synukleina to białko cytozolowe występujące w neuronach, którego nieprawidłowe działanie wiąże się z degeneracją neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej i rozwojem chorób neurodegeneracyjnych. W kolejnych dwóch badaniach analizowano zarówno poziom ekspresji (mRNA) genów układu dopaminergicznego oraz wazopresyny (*AVP*), jak i przedsiorkowego czynnika natriuretycznego — *ANP* (*atrial natriuretic peptide*) u pacjentów z zaburzeniami jedzenia z równoczesną analizą zmian metylacji w obrębie promotorów tych genów. Wstępne wyniki wskazują na zmiany w poziomie metylacji genów dopaminergicznych i *ANP* [172, 173].

### Subfenotyp i endofenotyp

Tradycyjne nozologiczne kryteria zaburzeń psychicznych przedstawione w *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) i *International Classification of Diseases* (ICD-10) są niewystarczające do opisanego fenotypu osób z AN ze względu na heterogenność objawów choroby. Wyjaśniając genetyczne podłoże AN, badacze coraz większy nacisk kładą na wyodrębnienie bardziej homogennych grup pacjentów na podstawie obrazu klinicznego choroby. W analizach asocjacyjnych AN wyodrębnia się pacjentów zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV na typ bulimiczny i restrykcyjny lub coraz częściej wyróżnia się pacjentów z kompulsywnymi napadami objadania się, stosujących środki przeczyszczające, prowokujących wymioty oraz pacjentów o typie restrykcyjnym ograniczających spożywanie pokarmów i/lub stosujących intensywne ćwiczenia bez wspomnianych wyżej zabiegów. Istotnym przykładem są tu wyniki przedstawione przez Ribases i wsp., którzy wykazali związek allelu 66Met genu *BDNF* jedynie w podgrupie pacjentek o restrykcyjnym typie choroby, natomiast nie zaobserwowano takiej zależności w całej grupie

pacjentek z AN [146, 149, 174]. W dotychczasowych klasycznych badaniach asocjacyjnych AN nie wykazano w sposób jednoznaczny wpływu wariantów genetycznych na zwiększone ryzyko zachorowania. Jedną ze strategii, która przyniosła częściowy sukces w innych zaburzeniach psychicznych, jest analiza tak zwanych fenotypów pośrednich (endofenotypów). Endofenotyp jest biologicznym markerem związanym z chorobą, dziedzicznym i występującym częściej u zdrowych krewnych osób chorych niż w populacji ogólnej. Wyniki badań dotyczących endofenotypów wskazują, że zaburzenia te występują już we wczesnym okresie choroby i utrzymują się w okresie remisji. Wykorzystanie endofenotypów wiąże się z prostszą analizą genetyczną, bowiem jest to cecha mniej złożona niż kategoria diagnostyczna. Przykładem proponowanych endofenotypów w AN są między innymi zaburzenia przerzutności uwagi — w zakresie zmiany kategorii (*set-shifting*) [175], nadmierne ćwiczenia fizyczne [176], słaba koherencja [177]. W przypadku AN postuluje się wykorzystanie, jako endofenotypu cech osobowości — w szczególności wymiarów temperamentu. Osoby chorujące na AN uzyskują w wymiarze unikania szkody i wytrwałości — wyniki wyższe niż osoby z populacji ogólnej. Powyższe wymiary temperamentu odpowiadają również kryteriom, które stawia się przed potencjalnymi cechami endofenotypowymi. Przykładem mogą tu być badania zaprezentowane przez Rybakowskiego i wsp., którzy analizując polimorfizm -1438A>G genu *5-HTR2A* wykazali, że pacjentki o genotypie AA charakteryzowały się niższym poziomem uzależnienia od nagrody i unikania szkody mierzonymi za pomocą kwestionariusza temperamentu i charakteru (TCI, *Temperament and Character Inventory*) [178]. W przypadku analizy polimorfizmów genu *BDNF* wykazano związek allelu Met66 z wyższym poziomem unikania szkody, a allelu -270T z wyższym poziomem wytrwałości u pacjentek z AN [150]. Z kolei Mikołajczyk i wsp., analizując polimorfizm Val158Met genu *COMT*, wykazali, że pacjentki posiadające allel Val158 charakteryzowały się niższymi wartościami w zakresie wszystkich podskal skłonności do współpracy z wyjątkiem wyrozumiałości [111]. Ponieważ jednak w przypadku AN nadal nie ma ustalonej definicji endofenotypu, trudno jest porównywać ze sobą prezentowane wyniki badań asocjacyjnych.

### Interakcja gen-środowisko

Jadłowtręt psychiczny, podobnie jak wszystkie zaburzenia psychiczne, należy do chorób złożonych o niewątpliwym udziale czynników genetycznych i środowiskowych w etiopatogenezie choroby. Związek ten

może być rozpatrywany na trzech poziomach. Pierwszy bada oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych w przypadku bliźniąt. Drugi poziom dotyczy przedstawionych wcześniej badań epigenetycznych, w których wykazano, że środowisko może powodować zaburzenia ekspresji genów. Trzecim typem korelacji gen-środowisko (GxE), najczęściej kojarzonym i stosowanym, są badania, w których analizuje się związek określonego fenotypu z interakcją specyficznego wariantu genu ze specyficznym czynnikiem środowiskowym. W przypadku AN analiza mogłaby dotyczyć konkretnych polimorfizmów i ekspozycji na środowiskowe czynniki wysokiego ryzyka, takie jak na przykład uprawianie gimnastyki artystycznej, baletu lub modeling. Pomimo niezaprzeczalnej i niejednokrotnie poddawanej dyskusji interakcji GxE w zaburzeniach psychicznych jest niewiele analiz tego typu, a w przypadku AN brakuje dotychczasowych danych pochodzących z piśmiennictwa. Wynika to przede wszystkim z trudności metodologicznych w prowadzeniu analiz na poziomie statystycznym interakcji gen-gen (GxG). Nałożenie do tego złożonej interakcji z czynnikami środowiskowymi komplikuje obraz i tym bardziej utrudnia wnioskowanie. Wydaje się jednak, że w przypadku silnych genów kandydujących, takich jak *5-HTR2A* czy *BDNF*, których związek z AN został udowodniony w licznych badaniach, naturalną konsekwencją będą dalsze analizy z uwzględnieniem czynników środowiskowych.

### Wnioski i kierunki przyszłych badań

Istotnym problemem w badaniach podłoża genetycznego chorób złożonych, do jakich zalicza się AN, jest definicja fenotypu, który miałby być przedmiotem ukierunkowanej analizy genetycznej. Uważa się, że ze względu na znaczne zróżnicowanie dotyczące obrazu i przebiegu chorób psychicznych do analiz genetycznych należy włączać jak najbardziej jednorodną grupę pacjentów. Dlatego w badaniach pacjentów z AN wyróżnia się różne podtypy (np. typ bulimiczny, restrykcyjny, z objawami kompulsywnego objadania się czy stosowaniem środków przeczyszczających i inne), dzięki czemu można uzyskać bardziej specyficzne wyniki. Wyodrębnienie tak zwanych endofenotypów pozwala na analizę genetyczną w miarę homogenicznej grupy. Wyniki badań wykorzystujących endofenotypy wskazują, że składające się na niego zaburzenia są niezależne od epizodu chorobowego, stwierdza się je już we wczesnym etapie rozwoju choroby i utrzymują się w podobnym nasileniu w okresie remisji. W przypadku zaburzeń jedzenia wykorzystywana jest analiza cech osobowości. Przydatność cech osobowości jako

**Tabela 1.** Geny kandydujące związane układami neuroprzebieżników wytypowane w badaniach asocjacyjnych jądłowstrętu psychicznego  
**Table 1.** Neurotransmitter-directed candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Transporter serotoniny — 5-HTT	SERT/SLC6A4		5-HTTLPR	CC	-	[72]
			5-HTTLPR	CC	-	[90]
			5-HTTLPR	CC	-	[89]
			5-HTTLPR	CC	+	[21]
			5-HTTLPR	TDT	-	[100]
			5-HTTLPR	CC	+	[88]
			5-HTTLPR	MET	+	[92]
			5-HTTLPR	CC	-	[178]
			5-HTTLPR	CC	+	[110]
			5-HTTLPR	CC	+	[22]
Receptor serotoniny 5-HTTR1B	5-HTTR1B		5-HTTLPR	MET	-	[82]
			5-HTTLPR	MET	+	[93]
			5-HTTLPR	MET	+	[94]
			5-HTTLPR	CC	-	[91]
			5-HTTLPR	CC	-	[23]
			A>G C>T			
Receptor serotoniny 5-HTTR1D	5-HTTR1D		STin2 VNTR	CC	-	[72]
			STin2 VNTR	CC	-	[24]
Receptor serotoniny 5-HTTR1D	5-HTTR1D		861G>C	CC	+	[25]
			C>T	CC	+	[23]
			A>G A>C	CC	+	[26]



**Tabela 1.** Geny kandydujące związane układami neuroprzebieżników wytypowane w badaniach asocjacyjnych jądłowstrętu psychicznego. Cd.  
**Table 1.** Neurotransmitter-directed candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Receptor serotoniny 5-HTR2A	5-HTR2A	rs6311	-1438G>A	CC	+	[67]
			-1438G>A	CC	-	[27]
			-1438G>A	CC	-	[73]
			-1438G>A	CC	+	[70]
			-1438G>A	CC	-	[68]
			-1438G>A	CC	-	[74]
			-1438G>A	CC	+	[71]
			-1438G>A	CC	-	[28]
			-1438G>A	CC	-	[75]
			-1438G>A	CC	-	[79]
			-1438G>A	TDT	-	[78]
			-1438G>A	MET	+	[92]
			-1438G>A	CC	+	[29]
			-1438G>A	CC	-	[30]
Receptor serotoniny 5-HTR2C	5-HTR2C	rs1805055 rs6314 rs1805055 rs6314 rs3742278 rs985934 rs6318 rs2428720	-1438G>A	CC	+	[178]
			-1438G>A	MET	+	[82]
			Thr25Asn, His452Tyr	CC	-	[27]
			Thr25Asn, His452Tyr	CC	-	[71]
			A>G C>T	CC	+	[23]
			Cys23Ser A>G	CC	+	[31]
				CC	+	[23]



Hydroksylaza tryptofanu	TPH	rs1800532	1095T>C 218A>C	CC CC	- -	[32] [33]
Monoaminooksydaza A	MAOA	rs10548363	p VNTR (30pz 2-5x)	TDT	+	[34]
Transporter norepinefryny	NET/SLC6A2		NETpPR NETpPR/5-HTTLPR NETpPR	TDT TDT TDT	+	[99] [100] [35]
Katechol-O-metylotransferaza	COMT	rs4680	Val158Met Val158Met Val158Met Val158Met Val158Met Val158Met Val158Met	TDT CC MET TDT CC CC CC	+	[108] [76] [113] [109] [114, 115] [110] [112]
			Haplotyp GGCC			
		rs4680 G>A	Val158Met	CC	+	[111]
		rs4633 C>T	His102His			
Receptor dopaminowy D2	DRD2	rs1800497 rs1799732	TaqA1 -141 ins/del -141 ins/del	CC TDT/CC CC	+	[36] [37] [124]
Receptor dopaminowy D3	DRD3	rs6280	Ser9Gly	CC	-	[38]
Receptor dopaminowy D4	DRD4		el 13pz del, eIII VNTR (48pz 2-10x) eIII VNTR (48pz 2-10x)	TDT CC	-	[39] [76]
			Haplotyp: eIII VNTR (48pz 2-10x)			
		rs4646984	5' 120pz dup	TDT	+	[40]
		rs1800955	-521C>T			
		rs936461	-809A>G			
		rs1800955	-521C>T	CC	-	[114]

NET — metaanaliza; CC (case-control study) — analiza asoacji; pacjenci v. grupa kontrolna; 5-HTTLPR (serotonin transporter linked polymorphic region) — polimorficzny region promotora genu NET; e — ekson; i — intron; p — promotor; dup — duplikacja; ins — insercja; del — delecja; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela 2.** Geny kandydujące związane z regulacją łaknienia wytypowane w badaniach asocjacyjnych jadłowstrętu psychicznego  
**Table 2.** Candidate genes connected with hunger and food intake regulation selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Leptyna	OB		-1387G>A	CC	-	[41]
Receptor leptyny	OB-Rb Alias LEPR	rs1137100 rs1137101 rs8179183	Lys109Arg, Gln223Arg Lys656Asn	CC	-	[128]
Białko Agouti (Agouti-related protein)	AGRP	rs77812484	Ala67Thr Ala67Thr m 605C>T	CC TDT CC	+ + -	[129] [130] [129]
Białko prekursorowe greliny i obstatyny (ghrelin-obestatin preproprotein)	GHRL alias MTLPR		Gln90Leu Leu72Met Arg51Gln Leu72Met	TDT/CC	-	[136]
Receptor greliny	GHSR	rs2075356	Leu72Met Arg51Gln	CC	-	[135]
Cholecystokinina	CCK		Leu72Met Gln90Leu Leu72Met 3056T>C	CC CC TDT	+ + +	[134] [130] [42]
Proopiomelanokortyna	POMC	rs11129946	171T>C -81A>G -128G>T A>C	CC CC CC	- - +	[139] [139] [138]
Receptor neuropeptydu Y	NPY Y5		9pz ins pomiędzy kodonem 73 i 74 Glu4Ala	CC CC	- -	[43] [44]

MET — metaanaliza; CC (case-control study) — analiza asocjacji; pacjenci v. grupa kontrolna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela 3.** Geny kandydujące układu neurotrofin wytypowane w badaniach asocjacyjnych jądłowstrętu psychicznego  
**Table 3.** Neurotrophin system candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego ( <i>brain-derived-neurotrophic factor</i> )	BDNF	rs6265	Val66Met	CC	+	[146]
		–	–270C>T			
			Val66Met	CC	+	[148]
			–270C>T			
			Val66Met	CC	+	[149]
			Val66Met	TDT	+	[174]
			–270C>T			
			Val66Met	CC	–	[152]
			–46C>T			
			Val66Met	CC	–	[150]
Receptor TrkB ( <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase, type 2</i> )	NTRK2		Val66Met	TDT	–	[130]
			–270C>T			
			Val66Met	CC	+	[151]
			–270C>T			
			C>T	CC	–	[45]
			G>T			
Receptor TrkB ( <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase, type 3</i> )	NTRK3	rs1187325	–69C>G	CC	+	[147]
		rs10116287	G>T	TDT	+	[46]
		rs7180942	C>T			
		rs3784434	A>C>G>T	TDT	+	[46]
	rs3825885	A>G				
	rs3784406	A>G				

MET — metaanaliza; CC (case-control study) — analiza asocjacji pacjentów v. grupa kontrolna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela 4.** Geny kandydujące układu endokannabinoidowego wytypowane w badaniach asocjacyjnych jadłowstrętu psychicznego  
**Table 4.** *Endocannabinoid system candidate genes selected from association studies for AN*

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Receptor opioidowy 1D	OPR1D		8214T>C	TDT	+	[19]
			23340A>G			
			47821A>G			
Receptor kannabinoიდowy	CNR1	rs1049353	A>C>G>T	TDT/CC	-	[47]
		rs2180619	A>G			
		rs806379	A>T			
		rs1535255	G>T			
		rs2023239	C>T			
Hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych	FAAH	rs1049353	VNTR (AAT) <sup>n</sup> 1359G>A	TDT	+	[154]
		rs932816	A>G	CC	+	[48]
		rs324420	A>C	TDT	-	[47]
		rs324419	A>G			
		rs873978	A>G			
		rs2295632	A>C	CC	+	[48]
rs324420	385C>A					
Enzym NAAA (N-acyl ethanolamine acid amidase)	NAAA	rs2292534	A>G	TDT	-	[47]
		rs4859567	A>T			
		rs10518142	G>T			
		rs6819442	C>T			
Lipaza monoglicerydowa (monoglyceride lipase)	MGLL	rs893294	A>T	TDT	-	[47]

CC (case-control study) — analiza asocjacji pacjenci v. grupa kontrolna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście



**Tabela 5.** Geny kandydujące związane z regulacją metabolizmu energetycznego wytypowane w badaniach asocjacyjnych jadłowstrętu psychicznego  
**Table 5.** Energy metabolism system candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Białko rozprzęgające 2/3	UCP2/3		D11S911	CC	+	[157]
			D11S916	CC	-	[158]
			-866G>A -55C>T	CC	-	[159]

CC (case-control study) — analiza asocjacji pacjenci v. grupa kontrolna; UCP (uncoupling protein) — białko rozprzęgające

**Tabela 6.** Geny związane z układem hormonalnym wytypowane w badaniach asocjacyjnych jadłowstrętu psychicznego  
**Table 6.** Hormonal system candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Receptor estrogenowy $\alpha$	ESR1		PvuII	CC	-	[161]
			XbaI			
			A>G A>G	TDT/CC	+	[162]
Receptor estrogenowy $\beta$	ESR2		1082G>A	CC	+	[160]
			1082G>A	CC	+	[161]
			1730A>G	CC	-	

CC (case-control study) — analiza asocjacji pacjenci v. grupa kontrolna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela 7.** Geny układu immunologicznego wytypowane w badaniach asocjacyjnych jądłowstrętu psychicznego  
**Table 7.** Immune system candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Czynnik martwicy nowotworu	TNF		-1031T>C	CC	-	[77]
			863C>A	CC	-	[167]
			857C>T	CC	+	[166]
			-308G>A	CC		

CC (case-control study) — analiza asocjacji pacjentów v. grupa kontrolna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

**Tabela 8.** Inne geny wytypowane w badaniach asocjacyjnych jądłowstrętu psychicznego  
**Table 8.** Another candidate genes selected from association studies for AN

Białko	Gen	# rs	Polimorfizm	Metoda badania	Wynik asocjacji	Piśmiennictwo
Białko kanału potasowego aktywowanego jonami wapna (calcium-activated potassium channel)	KCNN3		VNTR	TDT/CC	+	[49, 50]
			Allel l > 19 powtórzeń Allel s ≤ 19 powtórzeń			
Receptor białka G (G protein-coupled receptor 55)	55 GPR55	rs3749073	Gly195Val	CC	+	[51]
Czynnik transkrypcyjny CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput)	CLOCK	rs1801260	3111T>C	CC	-	[52]
Białko SPATA17 (spermatogenesis-associated protein 17)	SPATA17	rs2048332	A>G	GWAS	-	[168]
Kontaktyna 5 (contactin5)	CNTN5		LD	GWAS	-	[168]

CC (case-control study) — analiza asocjacji pacjentów v. grupa kontrolna; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

endofenotypu bada się jednak również w innych zaburzeniach psychicznych. Dlatego przyszłością badań genetycznych w AN jest również poszukiwanie endofenotypów. Podobnie jak w przypadku innych chorób złożonych wyniki badania sprzężeń z AN nie pozwoliły jednoznacznie określić genów zaangażowanych w predyspozycję do rozwoju choroby. Również badania asocjacyjne genów kandydujących przedstawionych w niniejszym podsumowaniu często nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków ze względu na: różne podejścia metodologiczne (badania rodzin lub pacjentów w porównaniu ze zdrowymi osobami). Ponadto bada się grupy pacjentów o różnej liczebności, często niewystarczającej do uzyskania odpowiedniej mocy, szczególnie w przypadku wariantów genów o relatywnie niewielkim efekcie. Dlatego perspektywą powodzenia prowadzenia dalszych badań jest analiza dużych grup pacjentów, których zebranie jest możliwe dzięki wielośrodkowej współpracy. Pionierskim przykładem jest *The Wellcome Trust Case Control Consortium* wspierające badania nad siedmioma chorobami złożonymi, wśród których choroba afektywna jest jedną z kręgu zaburzeń psychicznych

[179]. Kolejną inicjatywą to *Genetics Association Information Network* skupiające swoją uwagę na takich chorobach, jak: ADHD, depresja, schizofrenia czy choroba afektywna [180]. Tworzenie podobnych konsorcjów będzie miało kluczowe znaczenie w badaniu wystarczająco dużych grup pacjentów w relatywnie rzadkich chorobach, do których zalicza się AN. Rozpoczęła się era prób asocjacyjnych w skali całego genomu, które stanowią alternatywę dla badań genów kandydujących. Badania GWAS dają możliwość przeprowadzenia jednoczesnych badań replikacyjnych w stosunku do opublikowanych wyników, jak również pozwalają na wskazanie genów i polimorfizmów wcześniej niepodjętych o związek z daną chorobą. W ten sposób można zwalidować dotychczasowe i poznać nowe mechanizmy molekularne leżące u podstaw patomechanizmów choroby. Pierwsze tego typu badania w AN są w trakcie realizacji i w najbliższym czasie należy oczekiwać pionierskich wyników badań. Kolejnym etapem będzie analiza interakcji GxG oraz GxE w uwzględnieniem zmian epigenetycznych wpływających na ostateczną ekspresję genu.

### Streszczenie

Jadłowstręt psychiczny należy do złożonych chorób psychicznych o najwyższym wskaźniku śmiertelności. Choroba charakteryzuje się wysokim stopniem dziedziczności, a wyniki prowadzone od ponad 12 lat badań rodzin i bliźniąt potwierdzają udział podłoża genetycznego w predyspozycji do zachorowania. Niemniej objawy choroby nie zostały jednoznacznie powiązane z molekularnymi mechanizmami etiopatologicznymi, co znacznie utrudnia proces identyfikowania genów predysponujących w jadłowstręcie psychicznym. Badania genów kandydujących początkowo były prowadzone w odniesieniu do głównych neuroprzekaźników ośrodkowego układu nerwowego, takich jak serotonina czy dopamina, oraz genów związanych z regulacją przyjmowania pokarmu i kontroli masy ciała. Kolejnym etapem były badania typu metaanalizy obejmujące duże grupy pacjentów, a także wprowadzenie analiz w wyodrębnionych grupach pacjentów i poszukiwanie endofenotypów. Uzyskane wyniki badań nie przyniosły jednak rozstrzygających rezultatów. Obecnie wkroczone w erę badań asocjacyjnych w skali całego genomu. Badania te trwają i wydaje się, że będą pomocne w wytypowaniu genów i mechanizmów prowadzących do rozwoju choroby, co w efekcie pomoże w opracowaniu skutecznej terapii. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie wyników dotychczasowych badań asocjacyjnych w jadłowstręcie psychicznym oraz przedstawienie perspektyw przyszłych badań.

*Psychiatria 2010; 7, 6: 203–226*

**słowa kluczowe:** jadłowstręt psychiczny, genetyka molekularna, gen, polimorfizm

### Piśmiennictwo

1. Halmi K.A. Eating disorder in Kaplan & Saddock: a complete textbook on Psychiatry. Wyd. 7. 2000.
2. Millar H.R., Wardell F., Vyvyan J.P., Naji S.A., Prescott G.J., Eagles J.M. Anorexia nervosa mortality in Northeast Scotland, 1965–1999. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162 (4): 753–757.
3. Hudson J.I., Pope H.G. Jr, Jonas J.M., Yurgelun-Todd D. Family history study of anorexia nervosa and bulimia. *Br. J. Psychiatry* 1983; 142: 133–138.
4. Gorwood P., Ades J., Parmentier G. Anorexia nervosa in one monozygotic twin. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155 (5): 708.
5. Stein A., Woolley H., McPherson K. Conflict between mothers with eating disorders and their infants during mealtimes. *Br. J. Psychiatry* 1999; 175: 455–61.
6. Strober M. Family-genetic studies of eating disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1991; 52 (supl.). 9–12.
7. Strober M., Freeman R., Lampert C., Diamond J., Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa:

- evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157 (3): 393–401.
8. Bellodi L., Cavallini M.C., Bertelli S., Chiapparino D., Riboldi C., Smeraldi E. Morbidity risk for obsessive-compulsive spectrum disorders in first-degree relatives of patients with eating disorders. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158 (4): 563–569.
  9. Logue C.M., Crowe R.R., Bean J.A. A family study of anorexia nervosa and bulimia. *Compr. Psychiatry* 1989; 30 (2): 179–88.
  10. Nilsson E.W., Gillberg C., Rastam M. Familial factors in anorexia nervosa: a community-based study. *Compr. Psychiatry* 1998; 39 (6): 392–399.
  11. Holland A.J., Hall A., Murray R., Russell G.F., Crisp A.H. Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br. J. Psychiatry* 1984; 145: 414–419.
  12. Walters E.E., Kendler K.S. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population-based female twin sample. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152 (1): 64–71.
  13. Kipman A., Gorwood P., Mouren-Simeoni M.C., Ades J. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur. Psychiatry* 1999; 14 (4): 189–198.
  14. Bulik C.M., Sullivan P.F., Wade T.D., Kendler K.S. Twin studies of eating disorders: a review. *Int. J. Eat. Disord.* 2000; 27 (1): 1–20.
  15. Wade T.D., Bulik C.M., Neale M., Kendler K.S. Anorexia nervosa and major depression: shared genetic and environmental risk factors. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157 (3): 469–471.
  16. Kortegaard L.S., Hoerder K., Joergensen J., Gillberg C., Kyvik K.O. A preliminary population-based twin study of self-reported eating disorder. *Psychol. Med.* 2001; 31 (2): 361–365.
  17. Klump K.L., Miller K.B., Keel P.K., McGue M., Iacono W.G. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol. Med.* 2001; 31 (4): 737–740.
  18. Kaye W.H., Lilenfeld L.R., Berrettini W.H. i wsp. A search for susceptibility loci for anorexia nervosa: methods and sample description. *Biol. Psychiatry* 2000; 47 (9): 794–803.
  19. Bergen A.W., van den Bree M.B., Yeager M. i wsp. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33–36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 2003; 8 (4): 397–406.
  20. Grice D.E., Halmi K.A., Fichter M.M. i wsp. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70 (3): 787–792.
  21. 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 (1): 9–10.
  22. Steiger H., Richardson J., Schmitz N. i wsp. Association of trait-defined, eating-disorder sub-phenotypes with (biallelic and triallelic) 5HTTLPR variations. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43 (13): 1086–1094.
  23. Kiezebrink K., Mann E.T., Bujac S.R., Stubbins M.J., Campbell D.A., Blundell J.E. Evidence of complex involvement of serotonergic genes with restrictive and binge purge subtypes of anorexia nervosa. *World J. Biol. Psychiatry* 2010; 11 (6): 824–833.
  24. Lauzurica N., Hurtado A., Escarti A. i wsp. Polymorphisms within the promoter and the intron 2 of the serotonin transporter gene in a population of bulimic patients. *Neurosci. Lett.* 2003; 352 (3): 226–230.
  25. Levitan R.D., Kaplan A.S., Masellis M. i wsp. Polymorphism of the serotonin 5-HT1B receptor gene (HTR1B) associated with minimum lifetime body mass index in women with bulimia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2001; 50 (8): 640–643.
  26. Brown K.M., Bujac S.R., Mann E.T., Campbell D.A., Stubbins M.J., Blundell J.E. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2007; 61 (3): 367–373.
  27. Hinney A., Ziegler A., Nothen M.M., Renschmidt H., Hebebrand J. 5-HT2A receptor gene polymorphisms, anorexia nervosa, and obesity. *Lancet* 1997; 350 (9087): 1324–1325.
  28. Ando T., Komaki G., Karibe M. i wsp. 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients. *Psychiatr. Genet.* 2001; 11 (3): 157–160.
  29. Ricca V., Nacmias B., Boldrini M. i wsp. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (–1438 G/A) in patients suffering from anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurosci. Lett.* 2004; 365 (2): 92–96.
  30. Fuentes J.A., Lauzurica N., Hurtado A. i wsp. Analysis of the –1438 G/A polymorphism of the 5-HT2A serotonin receptor gene in bulimia nervosa patients with or without a history of anorexia nervosa. *Psychiatr. Genet.* 2004; 14 (2): 107–109.
  31. Westberg L., Bah J., Rastam M. i wsp. Association between a polymorphism of the 5-HT2C receptor and weight loss in teenage girls. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26 (6): 789–793.
  32. Han L., Nielsen D.A., Rosenthal N.E. i wsp. No coding variant of the tryptophan hydroxylase gene detected in seasonal affective disorder, obsessive-compulsive disorder, anorexia nervosa, and alcoholism. *Biol. Psychiatry* 1999; 45 (5): 615–619.
  33. Kim Y.R., Woo J.M., Heo S.Y., Kim J.H., Lim S.J., Yu B.H. An Association Study of the A218C Polymorphism of the Tryptophan Hydroxylase 1 Gene with Eating Disorders in a Korean Population: A Pilot Study. *Psychiatry Investig.* 2009; 6 (1): 44–49.
  34. Urwin R.E., Bennetts B.H., Wilcken B. i wsp. Gene-gene interaction between the monoamine oxidase A gene and solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin) member 2 gene in anorexia nervosa (restrictive subtype). *Eur. J. Hum. Genet.* 2003; 11 (12): 945–950.
  35. Hu X., Karwautz A., Wagner G. i wsp. No association between a promoter polymorphism in the noradrenaline transporter gene and anorexia nervosa. *Psychiatr. Genet.* 2007; 17 (4): 247–248.
  36. Nisoli E., Brunani A., Borgomainerio E. i wsp. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord.* 2007; 12 (2): 91–96.
  37. Bergen A.W., Yeager M., Welch R.A. i wsp. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (9): 1703–1710.
  38. Bruins-Slot L., Gorwood P., Bouvard M. i wsp. Lack of association between anorexia nervosa and D3 dopamine receptor gene. *Biol. Psychiatry* 1998; 43 (1): 76–78.
  39. Hinney A., Schneider J., Ziegler A. i wsp. No evidence for involvement of polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene in anorexia nervosa, underweight, and obesity. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 88 (6): 594–597.
  40. Bachner-Melman R., Lerer E., Zohar A.H. i wsp. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr.* 2007; 144B (6): 748–756.
  41. Hinney A., Bornscheuer A., Depenbusch M. i wsp. No evidence for involvement of the leptin gene in anorexia nervosa, bulimia nervosa, underweight or early onset extreme obesity: identification of two novel mutations in the coding sequence and a novel polymorphism in the leptin gene linked upstream region. *Mol. Psychiatry* 1998; 3 (6): 539–543.
  42. Ando T., Komaki G., Nishimura H. i wsp. A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting-type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis. *Psychiatr. Genet.* 2010; 20 (4): 153–159.
  43. Hinney A., Becker L., Heibult O. i wsp. Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (10): 3737–3741.
  44. Rosenkranz K., Hinney A., Ziegler A. i wsp. Screening for mutations in the neuropeptide Y5 receptor gene in cohorts belonging to different weight extremes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22 (2): 157–163.
  45. Brandys M.K., van Elburg A.A., Loos R.J. i wsp. Are recently identified genetic variants regulating BMI in the general population associated with anorexia nervosa? *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B (2): 695–699.
  46. Mercader J.M., Saus E., Aguera Z. i wsp. Association of NTRK3 and its interaction with NGF suggest an altered cross-regulation of the neurotrophin signaling pathway in eating disorders. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17 (9): 1234–1244.
  47. Muller T.D., Reichwald K., Bronner G. i wsp. Lack of association of genetic variants in genes of the endocannabinoid system with anorexia nervosa. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* 2008; 2 (1): 33.

48. Monteleone P., Bifulco M., Di Filippo C. i wsp. Association of CNR1 and FAAH endocannabinoid gene polymorphisms with anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence for synergistic effects. *Genes. Brain Behav.* 2009; 8 (7): 728–732.
49. Koronyo-Hamaoui M., Danziger Y., Frisch A. i wsp. Association between anorexia nervosa and the hskCa3 gene: a family-based and case control study. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (1): 82–85.
50. Koronyo-Hamaoui M., Frisch A., Stein D. i wsp. Dual contribution of NR2B subunit of NMDA receptor and SK3 Ca (2+)-activated K+ channel to genetic predisposition to anorexia nervosa. *J. Psychiatr. Res.* 2007; 41 (1–2): 160–167.
51. Ishiguro H., Onaivi E.S., Horiuchi Y. i wsp. Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse* 2010.
52. Tortorella A., Monteleone P., Martiadis V., Perris F., Maj M. The 3111T/C polymorphism of the CLOCK gene confers a predisposition to a lifetime lower body weight in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa: a preliminary study. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 144B (8): 992–995.
53. Silverstone T., Goodall E. Serotonergic mechanisms in human feeding: the pharmacological evidence. *Appetite* 1986; 7 (supl.): 85–97.
54. Leibowitz S.F., Alexander J.T. Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biol. Psychiatry* 1998; 44 (9): 851–864.
55. Kaye W.H., Rubinow D., Gwirtsman H.E., George D.T., Jimerson D.C., Gold P.W. CSF somatostatin in anorexia nervosa and bulimia: relationship to the hypothalamic pituitary-adrenal cortical axis. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13 (3): 265–272.
56. Kaye W.H., Gwirtsman H.E., George D.T., Ebert M.H. Altered serotonin activity in anorexia nervosa after long-term weight restoration. Does elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level correlate with rigid and obsessive behavior? *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48 (6): 556–562.
57. Godart N.T., Flament M.F., Perdereau F., Jeammet P. Comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: a review. *Int. J. Eat. Disord.* 2002; 32 (3): 253–270.
58. Kaye W.H., Bulik C.M., Thornton L., Barbarich N., Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161 (12): 2215–2221.
59. Charney D.S., Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Crit. Rev. Neurobiol.* 1996; 10 (3–4): 419–446.
60. Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. A psychological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50 (12): 975–990.
61. Bailer U.F., Price J.C., Meltzer C.C. i wsp. Altered 5-HT (2A) receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 (6): 1143–1155.
62. Kaye W.H., Bailer U.F., Frank G.K., Wagner A., Henry S.E. Brain imaging of serotonin after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Physiol. Behav.* 2005; 86 (1–2): 15–17.
63. Kaye W.H., Frank G.K., Bailer U.F. i wsp. Serotonin alterations in anorexia and bulimia nervosa: new insights from imaging studies. *Physiol. Behav.* 2005; 85 (1): 73–81.
64. Simansky K.J. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav. Brain Res.* 1996; 73 (1–2): 37–42.
65. Frank G.K., Kaye W.H., Meltzer C.C. i wsp. Reduced 5-HT2A receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* 2002; 52 (9): 896–906.
66. Audenaert K., Van Laere K., Dumont F. i wsp. Decreased 5-HT2a receptor binding in patients with anorexia nervosa. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (2): 163–169.
67. Collier D.A., Arranz M.J., Li T., Mupita D., Brown N., Treasure J. Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 1997; 350 (9075): 412.
68. Enoch M.A., Kaye W.H., Rotondo A., Greenberg B.D., Murphy D.L., Goldman D. 5-HT2A promoter polymorphism –1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1785–1786.
69. Ricca V., Nacmias B., Cellini E., Di Bernardo M., Rotella C.M., Sorbi S. 5-HT2A receptor gene polymorphism and eating disorders. *Neurosci. Lett.* 2002; 323 (2): 105–108.
70. Sorbi S., Nacmias B., Tedde A., Ricca V., Mezzani B., Rotella C.M. 5-HT2A promoter polymorphism in anorexia nervosa. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1785.
71. Nacmias B., Ricca V., Tedde A., Mezzani B., Rotella C.M., Sorbi S. 5-HT2A receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurosci. Lett.* 1999; 277 (2): 134–136.
72. Hinney A., Barth N., Ziegler A. i wsp. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci.* 1997; 61 (21): PL 295–303.
73. Campbell D.A., Sundaramurthy D., Markham A.F., Pieri L.F. Lack of association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa. *Lancet* 1998; 351 (9101): 499.
74. Ziegler A., Hebebrand J., Gorg T. i wsp. Further lack of association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 1999; 4 (5): 410–412.
75. Nishiguchi N., Matsushita S., Suzuki K., Murayama M., Shirakawa O., Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biol. Psychiatry* 2001; 50 (2): 123–128.
76. Karwautz A., Rabe-Hesketh S., Hu X. i wsp. Individual-specific risk factors for anorexia nervosa: a pilot study using a discordant sister-pair design. *Psychol. Med.* 2001; 31 (2): 317–329.
77. Ando T., Ishikawa T., Kawamura N. i wsp. Analysis of tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms in anorexia nervosa. *Psychiatr. Genet.* 2001; 11 (3): 161–164.
78. Gorwood P., Ades J., Bellodi L. i wsp. The 5-HT (2A) –1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (1): 90–94.
79. Kipman A., Bruins-Slot L., Boni C. i wsp. 5-HT (2A) gene promoter polymorphism as a modifying rather than a vulnerability factor in anorexia nervosa. *Eur. Psychiatry* 2002; 17 (4): 227–229.
80. Rybakowski F., Slopian A., Dmitrzak-Węglarz M., Czernski P., Hauser J., Rajewski A. Association study of 5-HT2A receptor gene polymorphism in anorexia nervosa in Polish population. *Psychiatr. Pol.* 2003; 37 (1): 47–55.
81. Gorwood P., Kipman A., Foulon C. The human genetics of anorexia nervosa. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 480 (1–3): 163–170.
82. Martaskova D., Slachtova L., Kemlink D., Zahorakova D., Papezova H. Polymorphisms in serotonin-related genes in anorexia nervosa. The first study in Czech population and metaanalyses with previously performed studies. *Folia Biol. (Praha)* 2009; 55 (5): 192–197.
83. Chen K., Yang W., Grimsby J., Shih J.C. The human 5-HT2 receptor is encoded by a multiple intron-exon gene. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1992; 14 (1–2): 20–26.
84. Hoyer D., Hannon J.P., Martin G.R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002; 71 (4): 533–554.
85. Heils A., Teufel A., Petri S. i wsp. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 1996; 66 (6): 2621–2624.
86. Greenberg B.D., Tolliver T.J., Huang S.J., Li Q., Bengel D., Murphy D.L. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 88 (1): 83–87.
87. Heils A., Mossner R., Lesch K.P. The human serotonin transporter gene polymorphism — basic research and clinical implications. *J. Neural. Transm.* 1997; 104 (10): 1005–1014.
88. Matsushita S., Suzuki K., Murayama M. i wsp. Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 128B (1): 114–117.
89. Di Bella D.D., Catalano M., Cavallini M.C., Riboldi C., Bellodi L. Serotonin transporter linked polymorphic region in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Mol. Psychiatry* 2000; 5 (3): 233–234.

90. Sundaramurthy D., Pieri L.F., Gape H., Markham A.F., Campbell D.A. Analysis of the serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) in anorexia nervosa. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96 (1): 53–55.
91. Ehrlich S., Franke L., Scherag S. i wsp. The 5-HTTLPR polymorphism, platelet serotonin transporter activity and platelet serotonin content in underweight and weight-recovered females with anorexia nervosa. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 260 (6): 483–490.
92. Gorwood P. Eating disorders, serotonin transporter polymorphisms and potential treatment response. *Am. J. Pharmacogenomics* 2004; 4 (1): 9–17.
93. Lee Y., Lin P.Y. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *Int. J. Eat. Disord.* 2010; 43 (6): 498–504.
94. Calati R., De Ronchi D., Bellini M., Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. *Int. J. Eat. Disord.* 2010.
95. Kaye W.H., Jimerson D.C., Lake C.R., Ebert M.H. Altered norepinephrine metabolism following long-term weight recovery in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* 1985; 14 (4): 333–342.
96. Kaye W.H., Gwirtsman H.E., Lake C.R. i wsp. Disturbances of norepinephrine metabolism and alpha-2 adrenergic receptor activity in anorexia nervosa: relationship to nutritional state. *Psychopharmacol. Bull.* 1985; 21 (3): 419–423.
97. Pirke K.M., Kellner M., Philipp E., Laessle R., Krieg J.C., Fichter M.M. Plasma norepinephrine after a standardized test meal in acute and remitted patients with anorexia nervosa and in healthy controls. *Biol. Psychiatry* 1992; 31 (10): 1074–1077.
98. Kim C.H., Kim H.S., Cubells J.F., Kim K.S. A previously undescribed intron and extensive 5' upstream sequence, but not Phox2a-mediated transactivation, are necessary for high level cell type-specific expression of the human norepinephrine transporter gene. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (10): 6507–6518.
99. Urwin R.E., Bennetts B., Wilcken B. i wsp. Anorexia nervosa (restrictive subtype) is associated with a polymorphism in the novel norepinephrine transporter gene promoter polymorphic region. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (6): 652–657.
100. Urwin R.E., Bennetts B.H., Wilcken B., Beumont P.J., Russell J.D., Nunn K.P. Investigation of epistasis between the serotonin transporter and norepinephrine transporter genes in anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (7): 1351–1355.
101. Kostowski W. Dopamina a mechanizmy nagrody i rozwój uzależnień: fakty i hipotezy. *Alkoholizm i Narkomania* 2000; 13 (2): 189–208.
102. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85 (14): 5274–5278.
103. Pontieri F.E., Tanda G., Di Chiara G. Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the „shell” as compared with the „core” of the rat nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92 (26): 12 304–12 308.
104. Gorwood P., Bouvard M., Mouren-Simeoni M.C., Kipman A., Ades J. Genetics and anorexia nervosa: a review of candidate genes. *Psychiatr. Genet.* 1998; 8 (1): 1–12.
105. Sato T., Meguid M.M., Fetissov S.O., Chen C., Zhang L. Hypothalamic dopaminergic receptor expressions in anorexia of tumor-bearing rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281 (6): R1907–1916.
106. Meguid M.M., Fetissov S.O., Varma M. i wsp. Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 2000; 16 (10): 843–857.
107. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (3): 243–250.
108. Frisch A., Laufer N., Danziger Y. i wsp. Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: a family-based study in Israeli patients. *Mol. Psychiatry* 2001; 6 (2): 243–245.
109. Michaelovsky E., Frisch A., Leor S. i wsp. Haplotype analysis of the COMT-ARVCF gene region in Israeli anorexia nervosa family trios. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 139B (1): 45–50.
110. Frieeling H., Romer K.D., Wilhelm J. i wsp. Association of catecholamine-O-methyltransferase and 5-HTTLPR genotype with eating disorder-related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychiatr. Genet.* 2006; 16 (5): 205–208.
111. Mikołajczyk E., Grzywacz A., Samochowiec J. The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Res.* 2010; 1307: 142–148.
112. Mikołajczyk E., Smiarowska M., Grzywacz A., Samochowiec J. Association of eating disorders with catechol-o-methyltransferase gene functional polymorphism. *Neuropsychobiology* 2006; 54 (1): 82–86.
113. Gabrovsek M., Breclj-Anderlugh M., Bellodi L. i wsp. Combined family trio and case-control analysis of the COMT Val158Met polymorphism in European patients with anorexia nervosa. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 124B (1): 68–72.
114. Dmítrzak-Weglarz M., Rybakowski F., Słopien A., Czerski P., Rajewski A., Hauser J. Candidate genes of the dopaminergic system in anorexia nervosa. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2004; 13 (3): 53–62.
115. Dmítrzak-Weglarz M., Słopien A., Rybakowski F., Czerski P., Hauser J., Rajewski A. An association study of the Dopamine Transporter (DAT) gene and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in anorexia nervosa in the Polish population. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2005; 7 (3): 5–11.
116. Stellar E. The physiology of motivation. 1954. *Psychol. Rev.* 1994; 101 (2): 301–311.
117. Hahn T.M., Breninger J.F., Baskin D.G., Schwartz M.W. Co-expression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat. Neurosci.* 1998; 1 (4): 271–272.
118. Currie P.J., Coscina D.V. Dissociated feeding and hypothalamic effects of neuropeptide Y in the paraventricular and perifornical hypothalamus. *Peptides* 1995; 16 (4): 599–604.
119. Erickson J.C., Clegg K.E., Palmiter R.D. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381 (6581): 415–421.
120. Stephens T.W., Basinski M., Bristow P.K. i wsp. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377 (6549): 530–532.
121. Lu D., Willard D., Patel I.R. i wsp. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; 371 (6500): 799–802.
122. Fong T.M., Mao C., MacNeil T. i wsp. ART (protein product of agouti-related transcript) as an antagonist of MC-3 and MC-4 receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 237 (3): 629–631.
123. Dinulescu D.M., Cone R.D. Agouti and agouti-related protein: analogies and contrasts. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (10): 6695–6698.
124. Inui A. Eating behavior in anorexia nervosa — an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol. Psychiatry* 2001; 6 (6): 620–624.
125. Chen A.S., Metzger J.M., Trumbauer M.E. i wsp. Role of the melanocortin-4 receptor in metabolic rate and food intake in mice. *Transgenic Res.* 2000; 9 (2): 145–154.
126. Vergoni A.V., Bertolini A. Role of melanocortins in the central control of feeding. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 405 (1–3): 25–32.
127. Larsen P.J., Vrang N., Petersen P.C., Kristensen P. Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART (42–89) peptide inhibits and causes weight loss in lean and obese Zucker (fa/fa) rats. *Obes. Res.* 2000; 8 (8): 590–596.
128. Quinon N.D., Meechan D.W., Brown K., Eastwood H., Blake-More A.I. Single nucleotide polymorphisms in the leptin receptor gene: studies in anorexia nervosa. *Psychiatr. Genet.* 2004; 14 (4): 191–194.
129. Vink T., Hinney A., van Elburg A.A. i wsp. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 2001; 6 (3): 325–328.
130. Dardennes R.M., Zizzari P., Tolle V. i wsp. Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and

- AGRP genes in patients with anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32 (2): 106–113.
131. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402 (6762): 656–660.
  132. Ariyasu H., Takaya K., Tagami T. i wsp. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86 (10): 4753–4758.
  133. Nakazato M., Murakami N., Date Y. i wsp. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409 (6817): 194–198.
  134. Ando T., Komaki G., Naruo T. i wsp. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2006; 141B (8): 929–934.
  135. Monteleone P., Tortorella A., Castaldo E., Di Filippo C., Maj M. No association of the Arg51Gln and Leu72Met polymorphisms of the ghrelin gene with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Neurosci. Lett.* 2006; 398 (3): 325–327.
  136. Cellini E., Nacmias B., Breclj-Anderluh M. i wsp. Case-control and combined family trios analysis of three polymorphisms in the ghrelin gene in European patients with anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatr. Genet.* 2006; 16 (2): 51–52.
  137. Strader A.D., Woods S.C. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005; 128 (1): 175–191.
  138. de Krom M., Hendriks J., Hillebrand J., van Elburg A., Adan R. A polymorphism in the 3' untranslated region of the CCK gene is associated with anorexia nervosa in Dutch patients. *Psychiatr. Genet.* 2006; 16 (6): 239.
  139. Miyasaka K., Hosoya H., Sekime A. i wsp. Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J. Neural. Transm.* 2006; 113 (9): 1279–1285.
  140. Sokoloff P., Guillin O., Diaz J., Carroll P., Griffon N. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Neurotox. Res.* 2002; 4 (7–8): 671–678.
  141. Lindsay R.M. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373 (6512): 289–290.
  142. Liu X., Erfors P., Wu H., Jaenisch R. Sensory but not motor neuron deficits in mice lacking NT4 and BDNF. *Nature* 1995; 375 (6528): 238–241.
  143. Squinto S.P., Stitt T.N., Aldrich T.H. i wsp. *trkB* encodes a functional receptor for brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 but not nerve growth factor. *Cell* 1991; 65 (5): 885–893.
  144. Lapchak P.A., Hefti F. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport* 1992; 3 (5): 405–408.
  145. Pellemounter M.A., Cullen M.J., Wellman C.L. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp. Neurol.* 1995; 131 (2): 229–238.
  146. Ribases M., Gratacos M., Armengol L. i wsp. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol. Psychiatry* 2003; 8 (8): 745–751.
  147. Ribases M., Gratacos M., Badia A. i wsp. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Mol. Psychiatry* 2005; 10 (9): 851–860.
  148. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. i wsp. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (12): 1205–1212.
  149. Koizumi H., Hashimoto K., Itoh K. i wsp. Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 127B (1): 125–127.
  150. Rybakowski F., Dmitrzak-Węglarz M., Szczepankiewicz A. i wsp. Brain derived neurotrophic factor gene Val66Met and –270C/T polymorphisms and personality traits predisposing to anorexia nervosa. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2007; 28 (2): 153–158.
  151. Dmitrzak-Węglarz M., Skibinska M., Slopian A. i wsp. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population. *Psychiatr. Genet.* 2007; 17 (4): 245–246.
  152. Friedel S., Horro F.F., Wermter A.K. i wsp. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005; 132B (1): 96–99.
  153. Stoving R.K., Andries A., Brixen K., Flyvbjerg A., Horder K., Frystyk J. Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43 (7): 671–679.
  154. Siegfried Z., Kanyas K., Latzer Y. i wsp. Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and anorexia nervosa: differences between restricting and binge/purging subtypes. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 125B (1): 126–130.
  155. Muller T.D., Bronner G., Wandolski M. i wsp. Mutation screen and association studies for the fatty acid amide hydrolase (FAAH) gene and early onset and adult obesity. *BMC Med. Genet.* 2010; 11: 2.
  156. Hinney A., Lentes K.U., Rosenkranz K. i wsp. Beta 3-adrenergic-receptor allele distributions in children, adolescents and young adults with obesity, underweight or anorexia nervosa. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21 (3): 224–230.
  157. Campbell D.A., Sundaramurthy D., Gordon D., Markham A.F., Pieri L.F. Association between a marker in the UCP2/UCP3 gene cluster and genetic susceptibility to anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 1999; 4 (1): 68–70.
  158. Hu X., Murphy F., Karwautz A. i wsp. Analysis of microsatellite markers at the UCP2/UCP3 locus on chromosome 11q13 in anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (3): 276–277.
  159. Ando T., Kodama N., Ishikawa T. i wsp. Uncoupling protein-2/uncoupling protein-3 gene polymorphism is not associated with anorexia nervosa. *Psychiatr. Genet.* 2004; 14 (4): 215–218.
  160. Rosenkranz K., Hinney A., Ziegler A. i wsp. Systematic mutation screening of the estrogen receptor beta gene in probands of different weight extremes: identification of several genetic variants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83 (12): 4524–4527.
  161. Eastwood H., Brown K.M., Markovic D., Pieri L.F. Variation in the ESR1 and ESR2 genes and genetic susceptibility to anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (1): 86–89.
  162. Versini A., Ramoz N., Le Strat Y. i wsp. Estrogen receptor 1 gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35 (8): 1818–1825.
  163. Toomey D., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D. Mechanisms mediating cancer cachexia. *Cancer* 1995; 76 (12): 2418–2426.
  164. Darling G., Fraker D.L., Jensen J.C., Gorschboth C.M., Norton J.A. Cachectic effects of recombinant human tumor necrosis factor in rats. *Cancer Res.* 1990; 50 (13): 4008–4013.
  165. Nakai Y., Hamaguchi S., Takagi R., Taniguchi A., Kurimoto F. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF receptors in patients with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84 (4): 1226–1228.
  166. Kanbur N., Mesci L., Derman O. i wsp. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in patients with anorexia nervosa. *Turk J. Pediatr.* 2008; 50 (3): 219–222.
  167. Slopian A., Rybakowski F., Dmitrzak-Węglarz M. i wsp. TNF and intPLA2 genes polymorphism in anorexia nervosa. *Acta Neuropsychiatrica* 2004; 16 (6): 290–299.
  168. Nakabayashi K., Komaki G., Tajima A. i wsp. Identification of novel candidate loci for anorexia nervosa at 1q41 and 11q22 in Japanese by a genome-wide association analysis with microsatellite markers. *J. Hum. Genet.* 2009; 54 (9): 531–537.
  169. Kaye W.H., Bulik C.M., Plotnicov K. i wsp. The genetics of anorexia nervosa collaborative study: methods and sample description. *Int. J. Eat. Disord.* 2008; 41 (4): 289–300.
  170. Pinheiro A.P., Bulik C.M., Thornton L.M. i wsp. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2010; 153B (5): 1070–1080.

171. Frieling H., Gozner A., Romer K.D. i wsp. Alpha-synuclein mRNA levels correspond to beck depression inventory scores in females with eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008; 58 (1): 48–52.
172. Frieling H., Romer K.D., Scholz S. i wsp. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 2009.
173. Frieling H., Bleich S., Otten J. i wsp. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (11): 2605–2609.
174. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. i wsp. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13 (4): 428–434.
175. Holliday J., Tchanturia K., Landau S., Collier D., Treasure J. Is impaired set-shifting an endophenotype of anorexia nervosa? *Am. J. Psychiatry* 2005; 162 (12): 2269–2275.
176. Shroff H., Reba L., Thornton L.M. i wsp. Features associated with excessive exercise in women with eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 2006; 39 (6): 454–461.
177. Lopez C., Tchanturia K., Stahl D., Treasure J. Weak central coherence in eating disorders: a step towards looking for an endophenotype of eating disorders. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2009; 31 (1): 117–125.
178. Rybakowski F., Slopian A., Dmitrzak-Weglarz M., Czerski P., Rajewski A., Hauser J. The 5-HT2A –1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: association study. *Neuropsychobiology* 2006; 53 (1): 33–39.
179. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447 (7145): 661–678.
180. Manolio T.A., Rodriguez L.L., Brooks L. i wsp. New models of collaboration in genome-wide association studies: the Genetic Association Information Network. *Nat. Genet.* 2007; 39 (9): 1045–1051.