

NOVÉ POZNATKY V GENETICE A EPIGENETICE VÝZNAMNÝCH DUŠEVNÍCH PORUCH

souborný článek

Ladislav Hosák

Psychiatrická klinika FNHK a LF UK
v Hradci Králové

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika FNHK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

Práce byla podpořena grantem
AZV MZ ČR 16-27243A.

SOUHRN

Ladislav Hosák. Nové poznatky v genetice a epigenetice významných duševních poruch

Cíl: Schizofrenie, bipolární afektivní porucha, unipolární deprese a demence u Alzheimerovy choroby mají silný genetický a neurobiologický podklad. Cílem této souhrnné práce je podat stručný přehled současných poznatků o genetice a epigenetice uvedených vážných duševních poruch pro lepší informovanost zájemců o biologickou psychiatrii a další výzkum.

Výsledky: Zásadní nové poznatky o genetice vážných duševních poruch přinesly celogenomové asociační studie. U schizofrenie již bylo odhaleno několik desítek bodových polymorfismů DNA, významných pro vznik a rozvoj onemocnění. Ty se podílejí na vývoji mozkových struktur, jejich vzájemném propojení, neuronální komunikaci, imunitní reakci a regulaci exprese DNA. Pokud jde o bipolární afektivní poruchu, významné geny se týkají zejména neuronální connectivity, neuroplasticity a přenosu vzruchu nervovou tkání, zejména kalciové signalizace. V etiologii unipolární deprese jsou významné například geny pro serotoninovou signalizaci a jednotlivé neutropní faktory, dále geny ovlivňující činnost osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina a imunitu. Neméně důležité jsou však zevní stresové podněty. U rodinné formy demence u Alzheimerovy choroby mají zásadní význam geny, které se podílejí na tvorbě amyloidu beta. U demence

SUMMARY

Ladislav Hosák. Recent knowledge on genetics and epigenetics of serious mental disorders

Objective: Schizophrenia, bipolar affective disorder, major depression and dementia in Alzheimer's disease have a strong genetic and neurobiological background. The aim of this review is to briefly sum up recent knowledge on genetics and epigenetics of these serious mental disorders in order to educate professionals in the field of biological psychiatry and stimulate further research.

Results: Cardinal new knowledge on the genetics of serious mental disorders was recently brought by whole-genome association studies. Dozens of single nucleotide DNA polymorphisms significantly associated with schizophrenia were detected. These genetic variants are related to the development of brain structures, their interconnection, neural communication, immune reaction and regulation of DNA expression. As of the bipolar affective disorder, significant genes especially apply to neural connectivity, neuroplasticity and neural transmission, in particular calcium signalling. In the etiology of major depression, genes influencing serotonin signalling, neurotrophic substances, the hypothalamus-pituitary-adrenalin axis or immunity are of import. However, external stressful stimuli are also substantial. In the familial form of dementia in Alzheimer's disease, the genes participating in the beta-amyloid synthesis are of importance. As

u Alzheimerovy choroby s výskytem sporadickým je jednoznačně významný gen pro apolipoprotein E, rovněž se podílejí na tvorbě beta amyloidu. Je však odhalována řada dalších genů ve spojení s imunitou či regulací činnosti DNA. Výsledky doposud publikovaných studií v oblasti epigenetiky vážných duševních poruch akcentují význam methylace DNA, modifikace histonů a tvorby mikroRNA, kde veškeré tyto faktory ovlivňují genovou expresi a následnou tvorbu proteinů. Epigenetické studie však doposud nepřinesly konzistentní poznání v dané oblasti, výzkum je zde spíše na svém počátku.

Závěr: Ukazuje se, že genetické a epigenetické příčiny vážných duševních poruch jsou velmi komplexní a zahrnují řadu různých mechanismů. Celogenomové asoční studie byly velkým přínosem v poznání genetické etiologie těchto onemocnění, nicméně neobjasňují následnou patogenezi. Výzkum faktorů epigenetických posunul naše poznání kupředu, avšak jeho výsledky jsou doposud nekonzistentní. Zajímavým je zjištění, že řada epi/genetických nálezů se u jednotlivých duševních poruch překrývá, například mezi schizofrenií a bipolární afektivní poruchou. Lze očekávat, že další rozvoj neurobiologických vyšetřovacích metod a statistických metod problematiku epi/genetiky vážných duševních poruch více ozřejmí.

Klíčová slova: bipolární afektivní porucha, demence u Alzheimerovy choroby, deprese, epigenetika, genetika, schizofrenie.

for the sporadic dementia in Alzheimer's disease, the Apolipoprotein E gene involved in the beta-amyloid formation is definitely relevant. At the same time, several genes linked to immunity or DNA expression regulation are also substantial. The results of the most frequently published epigenetic studies accentuate the significance of DNA methylation, histone modifications and mikroRNAs, when all these factors influence gene expression and subsequently protein synthesis. Unfortunately, epigenetic studies were so far not able to bring consistent results, and epigenetic research of serious mental disorders is more at its beginning than at its end.

Conclusion: It becomes apparent that genetic and epigenetic etiology of serious mental disorders is very complex and comprise a whole range of different mechanisms. Whole-genome association studies were a big contribution in our discovery of genetic etiology, but pathogenesis still remains unclear. Epigenetic research partly moved our recognition ahead, but its results are still far from consistency. The interesting fact is that some epi/genetic findings overlap between individual mental disorders, e.g. between schizophrenia and bipolar disorder. It is legitimate to anticipate that new neurobiological examination methods and statistical assessment methods will elucidate the issues of epi/genetics of serious mental disorders in the future.

Key words: bipolar affective disorder, dementia in Alzheimer's disease, depression, epigenetics, genetics, schizophrenia.

ÚVOD

Závažné duševní poruchy mají vysokou heritabilitu (dědivost). Ta bývá u schizofrenie uváděna ve výši 0,6–0,8, u poruch nálady 0,4–0,6 a u Alzheimerovy demence 0,4–0,7.¹ Pro vysvětlení lze uvést, že porucha zapříčiněná pouze geneticky, bez vlivů zevního prostředí, by měla heritabilitu ve výši 1, naopak duševní porucha daná pouze vlivy prostředí bez genetických faktorů by měla heritabilitu 0. Přes neustálý technický rozvoj metod genotypizace

se doposud nedaří genetické příčiny uvedených duševních poruch dobře odhalit. V dané oblasti však nyní dochází k novým zjištěním, která mají význam nejen pro další výzkum, ale mohou mít také klinické/terapeutické konsekvence.

Cílem tohoto přehledového sdělení je shrnout danou problematiku, jak pro poučení biologicky zaměřených psychiatrů, tak pro další výzkum v této oblasti.

GENETIKA SCHIZOFRENIE

Způsob dědičnosti u schizofrenie je velmi komplexní, ne-mendelovský. Aktuálně se v jejím výzkumu používají zejména celogenomové asociační studie (whole-genome association studies; GWAS) a výzkum takzvaných copy number variations (CNVs).

Za celogenomovou asociační studii se dle současné konvence označuje postup, který je schopen detekovat alespoň 500 000 bodových polymorfismů (single nucleotide polymorphism; SNP) kyseliny DNA. Bodový polymorfismus je stav, kdy v populaci existují pro určitý znak nejméně dvě genetické varianty (alely) a současně frekvence jeho výskytu v populaci je vyšší, než jedno procento. Pokud je procentuální výskyt nižší, hovoří se o mutaci. Současné studie typu GWAS jsou však schopny detekovat u vyšetřovaného jedince až 10 000 000 bodových polymorfismů. Bodové polymorfismy, které bývají nalézány u schizofrenie, jsou běžné a mají jen malou penetranci. To znamená, že jejich vliv se jen velmi málo projevuje v klinickém obraze, bývá překryt účinky jiných genetických a dalších etiopatogenetických faktorů. Problémem studií typu GWAS je, že pro statistickou významnost případného nálezu je vyžadováno, aby $p < 5 \cdot 10^{-8}$, k zamezení náhodně pozitivního nálezu při velkém množství statistických porovnávání. V důsledku toho u schizofrenie jen málokterý nalezený polymorfismus dosáhne celogenomové statistické významnosti, k tomu budou zapotřebí ještě větší výzkumné soubory než ty, které jsou zkoumány nyní. K nejvýznamnějším genům, které kdy byly u schizofrenie detekovány, patří ZNF804A (reguluje genovou expresi v období vývoje centrální nervové soustavy), NRGRN (je zapojen do signalizační cesty proteinkinázy C), TCF4 (má významný vliv na neuronální diferenciaci u lidského plodu) a MHC (zapojen do imunitní reakce, tento protein je umístěn na membráně buňky a rozeznává proteiny cizorodé). Výzkumné konsorcium s názvem The Psychiatric Genome Wide Association Study Consortium publikovalo práci zahrnující 51 000 pacientů se schizofrenií a srovnatelný počet zdravých dobrovolníků. Nejvýznamnějším nálezem zde byl intron (nekódující, avšak regulační oblast) genu MIR137, který má vztah k epigenetické regulaci. Problematika epigenetiky bude zmíněna v další části článku. Jinými významnými nálezy u schizofrenie jsou geny a proteiny CACNA1C (podjednotka kalciového kanálu), ANK3 (protein ovlivňující sodíkové kanály) a ITIH3-ITIH4 (má vliv na metabolismus cholesterolu, vztah k onemocnění schizofrenií aktuálně jasný není). Na základě jiných studií GWAS se jako významné u schizofrenie jeví geny WBP1L, DPYD-MIR137, SDCCAG8, MMP16, CACNB2, MAD1L1, TSNARE1, SNX19, QPCT, SLC06A1, ZEB2, FONG, GRIA1 a ZSWIM6, kdy řada z nich má vztah k neuronální kalciové signalizaci. Jiná současná studie GWAS zahrнула 36 989 případů schizofrenie a 113 075 duševně zdravých kontrol. Zde bylo nalezeno 128 asociací, dominoval gen MHC. Osmdesát tři odhalených lokusů DNA je zcela nových, hodně z nich má vztah k epigenetickým regulacím. Ve vztahu ke glutamátu jsou geny GRM3, GRIN2A, SRR a GRIA1, jiná skupina genů, asociovaných se schizofrenií, je významná u procesů imunity. Předpokládá se, že bodových genetických polymorfismů, významných pro

schizofrenii, je řádově 1 000, ty pravděpodobně podmiňují přibližně sedm procent příznaků schizofrenie. Když genetická náchylnost přesáhne určitý práh, nemoc vypukne („liability-threshold model“). Za zmínku stojí, že některé „nadějně“ geny u schizofrenie jsou stejné jako u bipolární afektivní poruchy. Na podkladě současných genetických poznatků se jeví, že existuje určité kontinuum mezi bipolární afektivní poruchou, stejnou poruchou nálady s psychotickými příznaky a schizofrenií. To je však psychiatrům známo již dávno na podkladě nálezů psychopatologických.²

V případě copy number variations se jedná o mikrolece či mikroduplikace DNA, které svým rozsahem přesahují 1 000 bází. Tento výzkum u schizofrenie nyní probíhá přibližně jednu dekádu. Mikrolece či mikroduplikace jsou mnohem vzácnější než bodové polymorfismy, mají však vysokou penetranci směrem k vyvolání klinických příznaků. Již desítky let vědci tušili, že mikrolece DNA se mohou podílet na rozvoji schizofrenie. Je znám takzvaný velokardiofaciální syndrom (VCFS), kdy chybí část dlouhého raménka dvaadvacátého chromozomu (22q11.2). Postižení jedinci mají morfologické abnormality patra, srdce a tváře, současně se však u nich vyskytuje schizofrenie s frekvencí dvacetkrát až třicetkrát vyšší než u běžné populace. Je to dáno tím, že v místě uvedené delece DNA chybí řada genů významných pro vývoj a funkci mozku (COMT, PRODH, TBX1 a GNB1L). Ve studiích CNVs bylo zjištěno, že přinejmenším tucet mikrolecí a mikroduplikací DNA je u schizofrenie významných. Zahrnují například geny NRXN1, NMDAR, ARC, EHMT1 nebo VIPR2. Jejich proteiny se podílejí na adhezi molekul v mozku nebo správné funkci receptorů neuropeptidů, případně vytváření synaptických spojení. Do takovýchto studií bývají zahrnovány desítky tisíc pacientů a obdobný počet duševně zdravých dobrovolníků. Mikrolece a mikroduplikace DNA je možno dědit, nebo se vytvářejí de novo, například při buněčném dělení. Nemocní schizofrenií mají dvakrát až třikrát více nově vzniklých CNVs než lidé duševně zdraví. Tím je možno vysvětlit, že schizofrenie propukne u potomka duševně zdravých rodičů. Copy number variations mají význam také u jiných neuropsychiatrických poruch – epilepsie, autismu, hyperkinetické poruchy nebo mentální retardace. Kliničtí psychiatři dlouhodobě pozorovali současný výskyt některých těchto poruch, například epilepsie u schizofrenie nebo mentální retardace u autismu. Nyní k těmto klinickým pozorováním přibýlo i poznání jejich obdobného neurobiologického podkladu.³

Dalším krokem v pátrání po genetické podmíněnosti schizofrenie se stává postup označovaný jako next generation sequencing (sekvenování další generace). Jedná se o vyšetřování takzvaných triád (zdraví rodiče a postižené dítě), rovněž případů schizofrenie z běžné populace a duševně zdravých kontrol. Takto se kombinují výhody genetického rozboru rodin s přednostmi velkých populačních studií. Ve studiích tohoto typu se u schizofrenie ukázaly jako nadějně geny DGCR2 (zabezpečuje úspěšnou neuronální migraci) a LAMA2 (podporuje cestování a zapojoování buněk při embryonálním vývoji mozku), rovněž geny DPYD, TRRAP a VPS39. Jiné zjištěné geny mají vztah k epigenetickým regulacím, zejména modifikacím histonů (CHD8, MECP2 a HUWE1).²

Je třeba vzít v úvahu rovněž faktory zevního prostředí, které se na etiopatogenezi schizofrenie podílejí. Patří k nim například komplikace v těhotenství matky budoucího nemocného, vyšší věk otce, prostředí velkoměsta, zneužívání kanabinoidů, migrace, zneužívání v dětství či nedostatek sociální podpory. Některé z nich můžeme řadit k faktorům stresovým. Geny určují, nakolik jsme k výše uvedeným faktorům prostředí citliví, či nikoliv. Toto se popisuje jako „interakce genů a prostředí“ (GxE). Předpokládá se, že psychosociální stres vede k takzvané behaviorální senzitivaci – i když míra opakovaného stresu je objektivně stále stejná, biologická a klinická reaktivita subjektu na tento stres je stále vyšší a vyšší. V důsledku stresu nastává dysregulace hormonální osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina, zvyšuje se hladina kortizolu v krvi. To vede ke zvýšenému uvolňování dopaminu a senzitivaci na dopamin v mezolimbické oblasti mozku, s následnými příznaky schizofrenie. Nakolik jsme k uvedenému vlivu stresu citliví, určují právě geny, například geny ve vztahu ke katecholaminům, neurotransmisí, neuroplasticitě a stresové aktivaci (COMT, dopaminové receptory, BDNF, geny pro činnost osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina). Za velmi významný v etiopatogenezi schizofrenie se považuje vliv prenatálního zánětu, který poškozuje vývoj centrální nervové soustavy plodu. V dospělosti k tomu pak přistupují environmentální stimuly, jako výživa, toxiny, stres nebo užívané léky, které ovlivňují epigenetické regulace exprese DNA. V budoucnu, kromě genetického podkladu schizofrenie, je nutno hodnotit také vliv faktorů zevního prostředí kvantitativním a prospektivním způsobem. Důležité je rovněž jejich načasování, například vliv kanabinoidů je jiný u mozku dospívajícího jedince oproti člověku ve vyšším věku.⁴

Závěrem lze tedy shrnout, že genetický podklad schizofrenie je dán kombinací velkého počtu bodových polymorfismů DNA, kdy každý z nich má sám o sobě jen malý význam, s rozsáhlými a klinicky významnými mikroduplicemi a mikroduplicemi DNA. K tomu přistupují faktory zevního prostředí a jejich případné vlivy epigenetické. Ve výzkumu etiopatogeneze schizofrenie je nutno integrovat poznatky z oblasti genomiky, epigenomiky, transkriptomiky, proteomiky a metabolomiky, abychom ji dobře poznali, a tudíž schizofrenii mohli dobře léčit. Budoucnost patří také sekvenaci celého exomu, případně celého genomu, současné studie typu GWAS jsou schopny zahrnout pouze část DNA.

ZÁKLADNÍ OBECNÉ POZNATKY O EPIGENETICE

Epigenetika zahrnuje molekulární biologické pochody, které regulují expresi DNA, aniž by se přitom měnila její struktura. K hlavním epigenetickým mechanismům patří methylace DNA, modifikace histonů a tvorba mikroRNA. Objevují se však také mechanismy další, například hydroxymethylace DNA. V rámci methylace DNA jsou takzvané CpG ostrůvky promotoru genu zablokovány methylovými skupinami, takže transkripční faktor nemůže na gen „nasednout“ a přepis genu s následnou tvorbou bílkoviny

je znemožněn. Hydroxymethylace DNA naopak expresi daného genu zvyšuje. K modifikacím histonů, což jsou bílkoviny, kolem kterých se v jádru buňky DNA obtáčí, patří například acetylace, fosforylace, methylace, ubiquitinizace nebo sumoylace. V poslední době bývá popisována také trimethylace histonů. Acetylace histonů, stejně tak jako jejich trimethylace, expresi genů zvyšuje, deacetylace naopak snižuje. MikroRNA (miRNA) se vytvářejí v buněčném jádře z nekódující části DNA, která představuje 98 procent celé lidské DNA. Na základě nekódující DNA proteiny vytvářeny nejsou, tato část DNA má funkci regulační. MikroRNA se dále dostávají do cytoplazmy, kde utvářejí komplexy s bílkovinou, označovanou jako RISC. Poté celý tento komplex v cytoplasmě „atakují“ kódující RNA (messenger RNA, mRNA) – zablokuje ji nebo rozštěpí. Tímto mechanismem se na základě poškozené mRNA žádný protein následně nemůže vytvořit.

Epigenetické modifikace jsou dlouhodobé, přenášejí se při buněčném dělení, a jsou dokonce i dědičné, nejvíce z nich methylace DNA. Oproti tomu modifikace histonů bývají spíše krátkodobé.

Epigenetické faktory mohou vysvětlit situaci, proč z jednovaječných dvojčat jedno schizofrenii má a druhé nemá, když přece mají všechny geny identické. Epigenetické mechanismy bývají modifikovány faktory zevními, například vitamíny či stravou obecně, toxickými vlivy nebo léky. Danou problematiku komplikuje skutečnost, že epigenetická odezva na zevní vlivy je regulována genetiky. K tomu, aby epigenetické změny nastaly, je zapotřebí proteinů, například DNA metyltransferáz nebo histonových deacetyláz. Nastává zde tedy vzájemná interakce genů a epigenetických změn, epigenetika řídí geny a geny ovlivňují epigenetiku.

U schizofrenie se obecně předpokládá, že zevní noxy modulují epigenetiku ve vyvíjejícím se mozku plodu, tím pádem je poškozena činnost genů odpovídajících za tvorbu neuronů, jejich diferenciaci a plasticitu synapsí.

Methylaci DNA je dnes možno vcelku dobře vyšetřovat, u ostatních epigenetických mechanismů je to mnohem obtížnější a zejména řadu epigenetických faktorů teprve nyní začínáme objevovat.⁵

EPIGENETIKA SCHIZOFRENIE

Pokud jde o současné epigenetické nálezy u schizofrenie, byla již publikována řada studií, nicméně jejich výsledky nepůsobí konzistentním dojmem a těžko v nich hledat obecné jednotící principy.

Jaitner et al.⁶ v roce 2016 zjistili, že gen SATB2, který reguluje expresi DNA, je rizikovým pro schizofrenii. Kódovaný protein je exprimován v pyramidových neuronech dvou klíčových oblastí mozku, spojených s tvorbou paměti – mozková kůra a oblast CA1 hipokampu. Tato bílkovina reguluje hipokampální hladinu širokého spektra miRNA, mnohé z těchto miRNA jsou poté zahrnuty do procesů synaptické plasticity a tvorby paměti, která v některých funkcích bývá u schizofrenie narušena.

Vitale se spolupracovníky zjistili, že u nemocných schizofrenií (N = 18) je odlišná míra celogenomové methylace DNA oproti duševně zdravým lidem.⁷ K těmto výsledkům

vědci dospěli na základě výzkumu buněk čichového traktu, odebraných živým lidem.

Obdobně Ruzicka et al.⁸ zjistili významně odlišnou metylaci DNA v oblasti 108 genů významných pro schizofrenii u pacientů s touto nemocí (N = 8) oproti duševně zdravým lidem. Jednalo se o výzkum mozku post mortem.

Schroeder et al.⁹ na základě analýzy mozkové tkáně zemřelých osob našli, že exprese transkriptu I histonové deacetylázy HDAC2, avšak nikoliv HDAC1 je redukována v dorzolaterálním prefrontálním kortexu u schizofrenie (N = 175) oproti duševně zdravým jedincům.

Swathy et al.¹⁰ ve svém výzkumu in vitro dospěli k závěrům, že farmakoepigenomická odpověď buňky na antipsychotika (haloperidol, olanzapin, klopazipin) je regulována pomocí miRNA, konkrétně zvýšená exprese genů ABCB1, CYP1A2 a CYP3A4 je regulována miRNA-27 a miRNA-128a, nikoliv metylací DNA. Dostatečná exprese genu ABCB1 je přitom asociována s dobrou odpovědí na léčbu.

GENETIKA BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

Současné významné genetické nálezy u bipolární afektivní poruchy shrnul Harrison.¹¹ Obdobně jako schizofrenie, bipolární afektivní porucha je zapříčiněna mnoha geny/polymorfismy, kdy každý z nich sám o sobě má jen malý efekt. Problém je také v tom, že bipolární afektivní porucha je heterogenní. Má například podtypy I a II, dále se jednotlivé případy od sebe liší například dle výskytu psychotických příznaků či sebevražednosti. Předpokládá se, že tyto podtypy bipolární poruchy mohou mít částečně odlišnou etiopatogenezi. Některé geny bipolární poruchy se navíc překrývají se schizofrenií, jiné s unipolární depresí. Statisticky významné geny bipolární poruchy, detekované studiemi typu GWAS, jsou zejména ANK3, CACNA1C, TENM4 (ovlivňuje neuronální konektivitu při vývoji mozku, reguluje myelinizaci axonů), NCAN (reguluje buněčnou migraci), SYNE1 (podmiňuje přenos neuronálních vzruchů), TRANK1, ADCY2, MIR2113, POU3F23 a AS3MT. Následující geny se ukazují být významné současně pro bipolární afektivní poruchu a schizofrenii: ZNF804A, ITIH4 a MAPK3 (reguluje dělení a diferenciaci buněk). Statisticky významným genem dle studií GWAS pro bipolární poruchu a unipolární depresi je PBRM1 (gen významný v prevenci karcinomu, jeho vztah k duševním poruchám je nejasný). Lze konstatovat, že současné nálezy zejména poukazují na význam kalciových kanálů a kalciové signalizace, spojené se změnou elektrického náboje neuronů, pro případný rozvoj bipolární poruchy. Geny CACNA1C a ANK3 mají vztah ke kalciové signalizaci, ovlivňují genovou regulaci a expresi, mění transkriptom, poté ovlivňují celulární diferenciaci a adhezi. Největší vědecká evidence je pro gen CACNA1C, ten kóduje podjednotky Cav1 a Cav 2. Rizikový haplotyp u nemocných s bipolární poruchou je nekódující, je tedy omezena exprese daného genu. Gen ANK3 kóduje ankyrin G, což je protein zahrnutý do mnoha buněčných procesů. Ankyrin spojuje buněčné sodíkové kanály s cytoskeletem. Izoformy ankyrinu se nacházejí v dendritických

výběžcích neuronů a regulují neuroplasticitu, závislou na N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorech. Alela riziková pro bipolární afektivní poruchu snižuje expresi genu. Gen ZNF04A je zejména spojen s psychózou u bipolární poruchy. Kóduje transkripční faktor a in vitro reguluje expresi řady jiných genů. Riziková alela snižuje expresi genu, hlavně ve fetálním mozku budoucího nemocného jedince. Harrison poukazuje na obecnou slabinu studií typu GWAS – jsou schopny určit případnou statistickou souvislost určitého genu s duševní poruchou, nicméně nám nic neřeknou o patogenezi, takže nám příliš nepomáhají v hledání optimálního způsobu léčby.¹¹

Jinou souhrnnou práci, týkající se genetického podkladu bipolární afektivní poruchy, v minulosti publikovali Scott et al.¹² Na základě studií GWAS uvedli následující geny: MCTP1 (kóduje membránový protein, který váže kalcium), ITIH1 (kóduje inhibitor serinové proteázy a má protizánětlivé účinky), ANK3 (kóduje ankyrin G, ten se váže na cytoskeleto, souvisí s napěťovými kanály sodíku a draslíku, také s adhezí buněk navzájem), GNL3 (kóduje nukleostemin, reguluje buněčný cyklus), geny NEK4 a ITIH3 (jsou zahrnuty do buněčného cyklu, neurogenese, neuroplasticity a neurosignalizace), CTNNA2 (kóduje alfa N-catenin, ten reguluje stabilitu synaptických kontaktů a motilitu dendritických trnů, tím také neuronální plasticitu), KIT (kóduje cytokinový receptor tyrosin kinázy, má význam v propojení neuronů, jejich přežití, diferenciaci a proliferaci) a gen CACNA1C (je spojen s kalciovou signalizací). Scott et al. již před téměř deseti lety předpokládali, že v etiopatogenezi bipolární poruchy hraje roli mnoho genů (polymorfismů) s malým efektem, současně ale také mikrolece a mikroduplikace DNA a epigenetické modulace.¹²

Seifuddin et al.¹³ metaanalyzovali 487 genetických asocičních studií bipolární poruchy (nikoliv však GWAS). Shledali, že výsledky jsou nekonzistentní. Třicet tři polymorfismů na 18 genech vyšlo statisticky významně alespoň ve třech studiích současně, jsou to například geny BDNF, DRD4, DAOA nebo TPH1. Žádný z nich však „nepřežil“ korekci pro mnohočetné statistické testování. Dalšími nadějnými geny jsou 5-HTT, HTR2A, DRD2, COMT, DRD3, TH, MAOA, DAT1, HTR2C, MTHFR, GNB3, GSK3B, ACE nebo TNF-alfa.

McCarthy a spolupracovníci se zabývali významem 58 genů, které byly nalezeny v různých GWAS jako asociované s bipolární poruchou.¹⁴ Výsledky poukazují zejména na poškozenou konektivitu mozkových okruhů (geny ODZ4, ANK3, CACNA1C nebo ITIH3). Asociace uvedených genů jsou však slabé. Bipolární afektivní porucha je geneticky komplexní, málo významné bodové polymorfismy objasňují pouze 25 % genetické variance bipolární poruchy. Tento problém se označuje jako „missing heritability“, kdy u geneticky významně podmíněné poruchy se nám nedaří přesně odhalit její příčiny ani při detailní analýze DNA.

Na obdobný problém genetického výzkumu bipolární poruchy poukazuje Kerner.¹⁵ Uvádí, že běžné genetické varianty (polymorfismy, SNPs) vysvětlují jen malou část genetického rizika bipolární poruchy. Závěry genetických studií nejsou jednoznačné. Hodně nalezených bodových polymorfismů (SNPs) není specifických pro bipolární poruchu.

Většina lidí s „rizikovými“ alelami jsou duševně zdraví (!). Kerner předpokládá, že u bipolární afektivní poruchy budou zřejmě hrát také roli vzácné mikrodelece a mikroduplikace DNA s velkým významem, obdobně jak je tomu u schizofrenie. Heritabilita bipolární poruchy dosahuje výše 60 až 80 %, zatím jsme odhalili jen její malou část.

EPIGENETIKA BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUCHY

Epigenetické studie u bipolární afektivní poruchy se nyní provádějí přibližně 10 až 15 let. Jejich výsledky přehledně shrnují Ludwig et al.¹⁶ Jsou používány dva odlišné přístupy. V některých studiích je analyzována mozková tkáň nemocných post mortem, jindy se zkoumají epigenetické změny krvinek živých osob, kdy se předpokládá, že změny v mozku budou obdobné. Výsledky jsou nekonzistentní a jen pro ilustraci lze uvést tyto epigenetické změny, nalezené post mortem: hypermethylace promotoru genu pro reelin, hypermethylace promotoru genu SLC6A4, hypermethylace promotoru genu HCG9, hypomethylace promotoru genu MB-COMT, hypermethylace promotoru genu DTNBP1, hypomethylace promotoru genu ST6GALNAC1, zvýšená acetylace histonů H3 a zvýšená trimethylace histonů H3K4. Oproti tomu v krvinkách živých osob byly nalezeny tyto změny: hypermethylace promotoru genu SLC6A4, hypomethylace promotoru genu PPIEL, zvýšená methylace promotoru genu BDNF, hypermethylace promotoru genu HCG9, hypomethylace promotoru genu KCNQ3, hypermethylace promotoru genu 5-HT1A, hypomethylace promotorů genů GPR24 a ZNF659 a zvýšená acetylace histonů 3 genu H3K9/K14ac. Autoři dále poukazují na jednotlivé geny, významné z epigenetického hlediska: RELN (spouští neuronální migraci), PPIEL (je zahrnut do transmise dopaminu a neuroendokrinních pochodů), KCNQ3 (je zahrnut do funkce draslíkových kanálů, reguluje neuronální excitabilitu), BDNF (má vztah k synaptické plasticitě), GAD67 (tvorí dekarboxylázu, která se podílí na syntéze kyseliny gama-aminomáselné; GABA), DTNBP1 (hraje roli ve funkci AMPA receptorových komplexů, má vliv na glutamátový systém), ST6GALNAC1 (kóduje sialyltransferázu, má význam v metabolismu proteinů) a GPR24 (reguluje energetický metabolismus buňky). Problémem je, že epigenetické změny, zejména v oblasti histonů, se mohou lišit u stejného nemocného v rámci mánie oproti depresi. Většina studií probíhá u pacientů, kteří dostávají medikaci, psychofarmaka však mění metylaci DNA. Některé změny methylace DNA také probíhají s věkem pacienta. Určité epigenetické nálezy se mezi jednotlivými duševními poruchami překrývají, v rámci bipolární afektivní poruchy hlavně u bipolární poruchy s psychotickými příznaky a schizofrenie. Pokud bychom chtěli provádět léčbu na epigenetické úrovni, současná psychofarmaka jsou z epigenetického hlediska tkáňově a celulárně nespecifická. Naopak pozitivním zjištěním je skutečnost, že nalezené epigenetické změny v mozku post mortem se podobají změnám v krvinkách u živých lidí, jednotlivé výzkumné přístupy jsou tedy navzájem kompatibilní.

Také nejnovější studie se zabývají epigenetikou bipolární afektivní poruchy. McCarthy et al.¹⁴ u bipolární poruchy zkoumali expresi 58 genů významných dle studií GWAS. Z těchto genů jich 22 mělo změněnou expresi oproti duševně zdravým lidem. Zejména je takto poškozena konektivita neuronů v mozku. Za významné geny považují především ODZ4, ANK3, CACNA1C a ITIH3. Starnawska et al. realizovali vlastní výzkum 582 pacientů s bipolární poruchou a 319 zdravých kontrol.¹⁷ Ukázalo se, že u bipolární poruchy je přítomna hypermethylace promotoru genu CACNA1C. Fries et al.¹⁸ shrnuli výsledky studií miRNA u bipolární poruchy. Tyto nálezy jsou však nekonzistentní, většina výsledků doposud nebyla replikována a studie byly prováděny na geneticky významně odlišných populacích. Dle jednotlivých prací miRNA moduluje geny, které jsou asociovány s bipolární poruchou. Význam zde mají zejména miR-34a a miR-137. Fries et al.¹⁹ uskutečnili studii se 22 nemocnými bipolární afektivní poruchou, 16 jejich zdravými sourozenci a 20 zdravými kontrolními jedinci z celkové populace. U bipolární poruchy našli mikrodelece a mikroduplikace mitochondriální DNA.

GENETIKA UNIPOLÁRNÍ DEPRESE

Tuto problematiku přehledně shrnují Fabbri et al.²⁰ Řadu let se soudilo, že polymorfismus L/S genu pro serotoninový transportér (5-HTT) je významný pro rozvoj depresivní epizody. Krátká alela (S) měla být na základě různých studií asociována s depresí, případně sebevražedným jednáním. Poté dvě metaanalýzy zjistily, že efekt polymorfismu L/S je v uvedeném smyslu zanedbatelný. Následně však nová studie potvrdila, že tento polymorfismus (alela S) moderuje účinek stresu na vznik deprese.²¹ Jedná se zejména o zneužívání a týrání v dětství. Ve studii van der Doelena et al.²¹ bylo sledováno 5 249 jedinců. Ukázalo se, že alela S zvyšuje základní aktivitu osy hypothalamus-hypofýza-nadledvina (HPA). Homozygoti S/S tedy mají zvýšenou reaktivitu na kortizol. Nositelé alely S mají rovněž menší hipokampus, také větší aktivitu amygdaly po negativních podnětech. Alela S tedy sama o sobě ke vzniku deprese nestačí, je však riziková pro rozvoj deprese ve stresujícím prostředí. Další geny, které dle různých studií byly asociovány s depresí, jsou geny serotoninových receptorů 5-HT1A a 5-HT2A, geny neurotrofních faktorů BDNF a GDNF a dále geny, které mají vztah k imunitě a zánětu – CRP, IL-1beta, IL-6 a TNF-alfa. Například receptor 5-HT2A je postsynaptický a excitační, u deprese a suicidia je těchto receptorů nadbytek v prefrontální kůře mozku. Pokud jde o gen BDNF, stres snižuje hladinu této neurotrofní látky. V genu BDNF se nachází polymorfismus Val66Met, kdy alela Met snižuje expresi genu, depresi tedy podněcuje. Neurotrofní látka GDNF chrání neurony a glii před oxidativním stresem, podporuje růst neuronů a chrání je před poškozením v důsledku zánětu nervové tkáně. Jeden z polymorfismů genu GDNF zvyšuje odpověď nemocných na antidepresiva.²⁰

Mezi depresí a zánětem je vztah obousměrný. Dlouhodobý zánět zvyšuje náchylnost k depresi, jelikož osa HPA více reaguje na stres a je snížena neurogenese. Oproti tomu u pacientů s depresí rostou hladiny prozánětlivých

cytokinů v krvi a mozkomíšním moku. Alela G v oblasti promotoru genu IL-1beta byla asociována s depresivní epizodou, také s nedostatečnou léčebnou odpovědí na antidepressiva.²² Význam polymorfismů genu TNF-alfa pro rozvoj deprese byl potvrzen jak menší studií v Koreji, tak velkou asociační studií typu GWAS s 1 738 případy a 1 802 zdravými kontrolami. Jinak však jsou výsledky celogenomových asociačních studií u deprese nepřesvědčivé.²³

EPIGENETIKA UNIPOLÁRNÍ DEPRESE

Současné poznatky o epigenetické problematice deprese jsou shrnuty v článku Fabbri et al.²⁰ Ukazuje se, že větší náchylnost k rozvoji deprese mají ti jedinci, kteří v rámci polymorfismu genu serotoninového transportéru mají nejméně jednu alelu S a současně v dětství byli vystaveni zanedbávání či zneužívání. U těchto osob také bývá nacházena výraznější methylace promotoru genu 5-HTT. Jedná se tedy o vzájemnou součinnost faktorů genetických a epigenetických a nepříznivých vlivů zevního prostředí. Hodnocení polymorfismu L/S genu 5-HTT a míry methylace jeho promotoru by tedy bylo možno využít jako markeru zranitelnosti k depresi, s případnými preventivními a profylaktickými opatřeními. Obdobně některé polymorfismy genu FKBP5 ovlivňují, nakolik se rozvine methylace tohoto genu po psychotraumatizaci v dětství.²⁴ Protein FKBP5 moduluje činnost glukokortikoidních receptorů. Pokud dojde k psychotraumatizaci v dětství, a geny jsou proto nadměrně methylovány, může být poškozen vývoj mozku, proliferace neuronů, jejich diferenciací a synaptická plasticita.²⁰ Konečným klinickým důsledkem je pak deprese. Většina současných epigenetických nálezů u deprese je však málo průkazná a často rozporuplná. Jako nadějný se jeví výzkum miRNA u depresivní epizody. Problém je, že deprese je klinicky a zřejmě také etiopatogeneticky heterogenní – ne/přítomnost melancholických rysů, psychotických příznaků či sebevražedného jednání. Z biologického pohledu se také od sebe odlišuje deprese u žen oproti mužům, zejména vlivem hormonálních faktorů.

GENETIKA DEMENCE U ALZHEIMEROVY CHOROBY

Problematiku genetických nálezů u demence u Alzheimerovy choroby (AD) přehledně shrnují Pihlström et al.²⁵ V minulém století se v tomto výzkumu používaly asociační studie se zahrnutím několika málo genů a polymorfismů. Výsledky prvních celogenomových asociačních studií začínají být publikovány kolem roku 2010. Metaanalýzy GWAS se poté objevují v odborné literatuře kolem roku 2015. U demence u Alzheimerovy choroby je naprostá většina případů sporadických a mají komplexní etiologii, nicméně existují také rodiny s četným výskytem případů a mendelovským genetickým přenosem. Všechny tři historicky známé geny pro rodinnou formu AD jsou autozomálně dominantní, jejich proteiny se podílejí na tvorbě

amyloidu beta. V roce 1991 jako první byl odhalen gen APP (amyloidový prekurzorový protein) na 21 chromosomu, v roce 1995 pak byly nalezeny geny PSEN1 a PSEN2 (presenilin 1 a 2), ty se podílejí na tvorbě patologických enzymů – gamma-sekretáz. U demence sporadické je nejvýznamnější gen APOE (apolipoprotein E), jsou zde možné alely označované jako 2, 3 nebo 4. Nosiči jedné alely 4 mají riziko AD 2–3krát vyšší oproti ne-nosičům alely 4, u homozygotů 4/4 je riziko 12krát vyšší oproti ne-nosičům alely 4. Oproti tomu alela 2 je protektivní. Protein genu APOE se podílí na tvorbě beta amyloidu. Největší metaanalýza GWAS u sporadické AD zahrnuje 74 046 nemocných. Zde se jako významných jeví 19 lokusů, je podporován význam genu APOE. Většina lokusů DNA však má jen malý význam, odds ratio je typicky 1–1,4. Většina těchto lokusů je v nekódujících (regulačních) oblastech DNA. Dle jedné ze studií typu GWAS u sporadické AD, minoritní alela genu TREM2, kdy se jedná o membránový protein zahrnutý do chronického zánětu a spouštějící produkci prozánětlivých cytokinů, je přítomna jen u půl procenta osob, zvyšuje však riziko AD 3krát oproti ne-nosičům této alely. Problémem je, že sporadická AD je klinicky heterogenní, například pokud jde o věk vzniku, klinický podtyp, rychlost progresu nebo odpověď na léčbu. S tím může souviset i heterogenita etiopatogenetická. Ani celogenomové asociační studie nám nepomohly vysvětlit většinu heritability u AD, stejně jako u jiných vážných duševních poruch i zde existuje problém „missing heritability“, jak již byl popsán výše. Studie typu GWAS nezachytí celou DNA, proto jsou lepšími metodami whole-exome sequencing (analýza kódující oblasti DNA) a whole-genome sequencing (rozbor kompletní DNA), zde je však nutno vypracovat nové statistické postupy hodnocení. Další možností pak je výzkum interakcí mezi geny (epistasis) a interakcí geny s prostředím. Některé polymorfismy mají etiopatogenetický význam jen v kombinaci s polymorfismy jinými, jejich interakce může být aditivní nebo multiplikativní. Z faktorů prostředí má u AD největší význam úraz hlavy, který spouští zánětlivou reakci nervové tkáně. Některé geny tuto reakci poté moduluji.²⁵

Problematikou genetických nálezů u demence u Alzheimerovy choroby se zabývali rovněž Giri et al.²⁶ Nově byly odhaleny další geny, významné pro presenilní formu AD: ABCA2 (membránový transportér, přenášející mimo jiné adenosintrifosfát), CTNNA3 (ovlivňuje celulární adhezi) a PRNP (vytváří prionový protein PrP s doposud neznámou funkcí). Vědci také našli další geny náchylnosti pro sporadickou formu AD: APOE, APBB2, PLA2, TREM2, PICALM, BIN1, SORL1, IDE, A2M, UBQLN1 (podílejí se na tvorbě beta-amyloidu), NOS3, NMNAT3, CLSTN2, CALHM1, 5-HTR7, ACE, LRP1 (podílejí se na metabolické dráze cholesterolu), MS4A, CD33, CLU, CR1 (regulují zánětlivé procesy v nervové tkáni), PCDH11X (je kódován na chromosomu X) a geny HFE, BLMH, MPO, CST3, MAPT, BACE1, COL25A1, CASP1, CYP2D6, GAL a BSG (jejich význam u etiologii AD doposud nebyl objasněn).

EPIGENETIKA DEMENCE U ALZHEIMEROVY CHOROBY

Problematicu epigenetických nálezů u demence u Alzheimerovy choroby shrnuli Roubroeks et al.²⁷ Významně často bývá nacházena DNA methylace, ta však nemusí vždy znamenat útlum činnosti genu. Záleží na tom, kde na DNA se methylové skupiny nacházejí. Pokud je methylován intron, může se jednat o „alternative splicing“ (na základě jednoho genu vzniká více různých proteinů, dle různých možností pospojování exonů). Již se začaly provádět epigenome-wide association studies (EWAS) u AD. Od roku 2004 bylo publikováno přibližně 30 studií methylace DNA u AD, jejich výsledky však nejsou konzistentní – celkově snížená methylace, celkově zvýšená methylace, žádné změny methylace, změny methylace jen v počátečních stádiích AD, snížená methylace genu APP, zvýšená methylace genu APP, zvýšená methylace genu BDNF, případně zvýšená methylace genu TREM2.

Narayan et al.²⁸ uvádějí v přehledové práci souhrny devíti studií zkoumajících modifikace histonů u AD. Jejich výsledky jsou však ještě méně konzistentní než u studií methylace DNA – žádný nález v oblasti histonů, zvýšená fosforylace H3, pokles acetylace H3 nebo zvýšená fosforylace H4. Navíc bylo zjištěno, že mezi methylací DNA a modifikací histonů existují různé zpětnovazebné mechanismy (crosstalk). Dalšími možnostmi epigenetického výzkumu demence u Alzheimerovy choroby jsou sledování non-CpG methylace DNA nebo hodnocení methylace či hydroxymethylace RNA.

DISKUSE A ZÁVĚR

S nadsázkou lze konstatovat, že genetické a epigenetické příčiny vážných duševních poruch jsou „ještě komplex-

nější než komplexní“. Zahrnují běžné bodové polymorfismy DNA, které mají efekt malý, vzácné mikrodelače a mikroduplikace DNA s efektem velkým, interakce polymorfismů navzájem a jejich interakce s faktory prostředí, rovněž změny epigenetické. Vážné duševní poruchy jsou klinicky heterogenní, z čehož logicky vyplývá i jejich možná heterogenita etiopatogenetická. To naše poznání dále komplikuje. Celogenomové asociační studie byly velkým přínosem v odkrývání genetických etiologických faktorů, nicméně jejich výsledky samy o sobě nejsou schopny objasnit souvislosti patogenetické. Studií epigenetických je publikováno stále více, jejich výsledky však konzistentní nejsou. Navíc epigenetické nálezy jsou náchylné ke zkreslení, například vlivem věku pacienta, aktuálního stadia onemocnění nebo užívaných léků. Zejména však doposud nebyly odhaleny veškeré epigenetické mechanismy, které v mozku působí, objevují se stále nové a nové, například hydroxymethylace DNA nebo epigenetické změny RNA. Mezi epigenetickými mechanismy již detekovanými existuje široké pole zpětných vazeb. Epigenetické procesy bývají také ovlivněny polymorfismy genetickými a vice versa. Aby vše nebylo tak jednoduché, epi/genetické nálezy u jednotlivých vážných duševních poruch se navzájem překrývají, nejsou izolovány u jednotlivých diagnóz zvlášť. To svědčí o kontinuálním spektru duševních poruch z hlediska etiopatogenetického.

Praktickým výstupem současných poznatků je, že ve výzkumu příčin duševních poruch je vhodnější kombinovat vyšetřovací metody genetické s epigenetickými, nemožovat se pouze na jeden z těchto přístupů. I tak jsme spíše na počátku našeho poznání, a to zejména v oblasti epigenetické.

Zájemce o danou problematiku je možno odkázat na 14. světový kongres biologické psychiatrie, který se bude konat 2.–6. června 2019 ve Vancouveru, viz <https://www.wfsbp-congress.org/home/>

LITERATURA

1. Nurnberger JJ, Berrettini W. Psychiatric Genetics. London: Chapman & Hall Medical 1998: 164.
2. Giegling I, Hosak L, Mössner R et al. Genetics of Schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. World J Biol Psychiatry 2017; 18 (7): 492–505.
3. Hosak L, Silhan P, Hosakova J. Genomic copy number variations: A breakthrough in our knowledge on schizophrenia etiology? Neuroendocrinology Letters 2012; 33 (2): 183–190.
4. Hosak L, Hosakova J. The complex etiology of schizophrenia – general state of the art. Neuroendocrinology Letters 2015; 36 (7): 631–637.
5. Hosák L, Pokorný J, Mourek J, Šerý O. Epigenetika a nekódující RNA ve vztahu k psychofarmakoterapii. Psychiatrie 2013; 17 (2): 93–99.
6. Jaitner C, Reddy C, Abentung A et al. Satb2 determines miRNA expression and long-term memory in the adult central nervous system. Elife 2016; e17361.
7. Vitale AM, Matigian NA, Cristion AS et al. DNA methylation in schizophrenia in different patient-derived cell types. NPJ Schizophr 2017; 3 (1): 6.
8. Ruzicka WB, Subburaju S, Benes FM. Variability of DNA Methylation within Schizophrenia Risk Loci across Subregions of Human Hippocampus. Genes (Basel) 2017; 8 (5): E143.
9. Schroeder FA, Gilbert TM, Feng N et al. Expression of HDAC2 but Not HDAC1 Transcript Is Reduced in Dorsolateral Prefrontal Cortex of Patients with Schizophrenia. ACS Chem Neurosci 2017; 8 (3): 662–668.
10. Swathy B, Saradalekshmi KR, Nair IV, Nair C, Banerjee M. Pharmacogenomic responses of antipsychotic drugs on pharmacogenes are likely to be modulated by miRNAs. Epigenomics 2017; 9 (6): 811–821.
11. Harrison PJ. Molecular neurobiological clues to the pathogenesis of bipolar disorder. Curr Opin Neurobiol 2016; 36: 1–6.
12. Scott LJ, Muglia P, Kong XO et al. Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106 (18): 7501–7506.
13. Seifuddin F, Belmonte Mahon P, Judy J et al. Meta-Analysis of Genetic Association Studies on Bipolar Disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2012; 159B (5): 508–518.
14. McCarthy MJ, Liang S, Spadoni AD, Kelsoe JR, Simmons AN. Whole Brain

- Expression of Bipolar Disorder Associated Genes: Structural and Genetic Analyses. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100204.
15. Kerner B. Genetics of bipolar disorder. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 33–42.
 16. Ludwig B, Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol Psychiatry* 2016; 21 (11): 1490–1498.
 17. Starnawska A, Demontis D, Pen A et al. CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6 (6): e831.
 18. Fries GR, Carvalho AF, Quevedo J. The miRNome of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2017; 233: 110–116.
 19. Fries GR, Bauer IE, Scaini G et al. Accelerated epigenetic aging and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2017; 7 (12): 1283.
 20. Fabbri C, Hosak L, Mössner R et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18 (1): 5–28.
 21. van der Doelen RH, Deschamps W, D'Annibale C et al. Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact at the level of the adrenal gland to affect the adult hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e409.
 22. Yu YW, Chen TJ, Hong CJ, Chen HM, Tsai SJ. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (6): 1182–1185.
 23. Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM et al. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry* 2011; 16 (5): 516–532.
 24. Zannas AS, Binder EB. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav* 2014; 13 (1): 25–37.
 25. Pihlstrom L, Wiethoff S, Houlden H. Genetics of neurodegenerative diseases: an overview. In: Kovacs GG, Alafuzoff I, eds. *Neuropathology*. Amsterdam: Elsevier 2017: 309–323.
 26. Giri M, Shah A, Upreti B, Rai JC. Unraveling the genes implicated in Alzheimer's disease. *Biomed Rep* 2017; 7 (2): 105–114.
 27. Roubroeks JAY, Smith RG, van den Hove DLA, Lunnon K. Epigenetics and DNA methylomic profilig in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 2017; 143 (2): 158–170.
 28. Narayan P, Dragunow M. Alzheimer's Disease and Histone Code Alterations. In: Delgado-Morales R, ed. *Neuroepigenomics in Aging and Disease*. Berlin: Springer International Publishing 2017: 321–336.

Jerold J. Kreisman, Hal Straus

NENÁVIDÍM TĚ, NEOPOUŠTĚJ MĚ!



Pro člověka s hraniční poruchou osobnosti je život jako nekonečná horská dráha bez jasného cíle. Pro jeho blízké, pro ty, kteří s ním žijí, milují ho nebo ho ohrožují, to může být stejně divoká, beznadějná a frustrující jízda. Změny nálad přicházejí náhle, jsou výbušné a srážejí hraniční osobnost z nebeských výšin radosti do hlubin deprese. V jeden okamžik plní hněvu, za okamžik klidní jako beránci, sami tápou, proč a kam je jejich vnitřní zápas žene. Ne-

schopnost pochopit, co se v daný okamžik stalo, následně vyvolává hlubší sebenávist a depresi.

A přesto, jak tvrdí autoři, existuje účinný přístup k léčbě a zvládání této poruchy, jejíž prognóza je při citlivém přístupu velmi nadějná. Na mnoha příkladech z terapeutické praxe líčí příběhy lidí s touto poruchou, její příznaky, předpokládané kořeny, výskyt a představují strukturovanou metodu komunikace s hraničními osobnostmi.

369 Kč, Portál, 256 stran, černobíle, 140 × 205 mm, brožovaná