

*Molekulárna psychiatria***Sociálna podpora a gén pre serotonínový transportér**

Peter Minárik

Social support and serotonin transporter gene**Súhrn**

Nedávne štúdie poskytujú významné príklady prístupov založených na mnohofaktorových analýzach k štúdiu vývojových procesov u týraných detí. Caspi et al. v dlhodobom pozorovaní detí od detstva až po dospelosť objavil, že funkčný polymorfizmus génu, ktorý kóduje enzým metabolizujúci neurotransmitery monoaminoxidázu A (MAOA), ovplyvňuje vplyv týrania. Genotyp zodpovedný za vysokú expresiu génu MAOA môže poskytovať ochrannú funkciu proti vzniku antisociálneho správania u týraných detí. Kaufman et al. rozšírila predchádzajúcu štúdiu Caspi et al. s dospelými, v ktorej bolo ukázané, že funkčný polymorfizmus v oblasti promótoru génu pre serotonínový transportér modifikuje vplyv stresujúcich životných udalostí na depresiu. Jednotlivci s jednou alebo dvoma kópiami krátkej alely (s) promótoru majú viac depresívnych symptómov, depresívnych porúch a suicidality ako jednotlivci s dlhou alelou (l), keď sú konfrontovaní so závažným stresom. Kľúčové zistenia štúdie Kaufman et al. ukazujú, že týranie v detstve predikuje depresívnu poruchu v dospelosti u nositeľov s alely, hlavne u genotypu s/s, ale nie u homozygotov l/l, a že sociálna podpora v súvislosti s uvedeným genetickým faktorom, dodatočne modifikuje riziko vzniku depresie.

Kľúčové slová: MAO, správanie, depresia, stres, suicidálnosť.

Summary

Recent studies provide the important examples of the multiple-levels of analysis approaches to the study of developmental processes in maltreated children. Caspi et al., in longitudinal investigation of children from birth to adulthood, discovered that a functional polymorphism in the gene encoding the neurotransmitter-metabolizing enzyme monoamine oxidase (MAOA) moderated the effect of maltreatment. Genotype conferring high levels of MAOA expression may confer a protective function against the development of antisocial behaviour in maltreated children. Kaufman et al. extended a previous study conducted by Caspi et al. with adults in which a functional polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter gene was shown to moderate the influence of stressful life events on depression. Individuals with one or two copies of the short (s) allele of the promoter polymorphism exhibited more depressive symptoms, depressive disorders and suicidality than individuals homozygous for the long (l) allele when confronted with high stress. Key findings of Kaufman et al. demonstrate that children maltreatment predicted adult depressive disorder among individuals carrying an s allele, especially genotype s/s, but not among l/l homozygotes, and social support, in concert with this genetic factor, additionally moderate the risk for depression.

Key words: MAO, behaviour, depression, stress, suicidality.

Vplyv génov a vonkajšieho prostredia na ľudské správanie priťahuje pozornosť už dlhé obdobie. Až do začiatku 70-tych rokov prevládala v literatúre názor, že u detí z vysoko rizikového prostredia, vrátane detí s mentálnymi poruchami, in-

dividuálny vývoj „deterministicky“ smeruje k zlému prispôsobeniu sa okoliu a psychopatologickému chovaniu (1). Výskum však jednoznačne ukázal, že nie všetky rizikové deti sa vyvíjajú podľa uvedeného scenára. Naopak zo štúdií je zrejmé, že individuálny vývoj detí je výsledkom veľmi komplexného procesu vzájomných interakcií genetických fakto-

rov a vplyv vonkajšieho prostredia, v podobe rôznych rizikových a ochranných faktorov. Výborným úvodom do tejto problematiky je práca Deana Hamera (2). Väčšina prác v tejto oblasti bola zameraná na dospelých. Jednou z kľúčových prác venujúcich sa deťom bola publikácia skupiny výskumníkov a Kin's College v Londýne, ktorá študovala vzťah medzi polymorfizmom promótoru génu kódujúceho enzým monoaminoxidázu A (MAOA) a antisociálnym chovaním u osôb, ktoré boli týrané v detstve (3). V promótorovej oblasti tohto génu sa opakujú isté nukleotidové sekvencie, ktoré ovplyvňujú expresiu génu a teda aj tvorbu aktívneho enzýmu. Počet opakovaní vyšší ako 3,5 má za následok vyššiu expresiu génu a naopak pri počte opakovaní 3 a menej sa pozoruje znížená expresia génu.

Enzým monoaminoxidáza A sa podieľa na metabolizme neurotransmiterov, ako sú serotonín, dopamín a noradrenalin. Bol popísaný vzťah medzi deficitom tohto enzýmu a agresívnym chovaním u zvierat a ľudí, aj keď výsledky u ľudí sú rozporuplné. Uvedená štúdia bola dlhodobá a sledovala skupinu 953 detí. Táto skupina bola analyzovaná vo veku 3–11 rokov na známky týrania a zanedbania výchovy. Hodnotenie antisociálneho chovania v sebe obsahovalo popísanú diagnostiku porúch správania podľa American Psychiatric Association's and Statistical Manual (DSM-IV), kriminalita bola potvrdená policajnými záznamami, predispozícia k násilnému chovaniu bola overená psychologickými testami vo veku 26 rokov a antisociálne chovanie vo veku 26 rokov bolo overované v kruhu ľudí dobre poznajúcich študované osoby. Z týchto štyroch zdrojov bol potom konštruovaný model.

Gén pre enzým monoaminoxidáza A sa nachádza na X chromozóme. Preto chlapci s jednou kópiou X chromozómu sú citlivejší k zmenám na úrovni DNA ovplyvňujúcim enzýmovú aktivitu kvalitatívne a kvantitatívne. Výsledky štúdie možno zhrnúť do záveru, že vysoká aktivita enzýmu monoaminoxidáza A je ochranným faktorom z hľadiska rizika vzniku antisociálneho chovania u daného jedinca, a to ako u dievčat, tak aj u chlapcov. V prípade nízkej aktivity enzýmu monoaminoxidáza A je zvýšené riziko vzniku antisociálneho chovania jednotlivca (3).

Druhou zaujímavou prácou bola štúdia sledujúca vzťah medzi variantmi génu pre serotonínový transportér 5-HTT (označovaný tiež ako SLC6A4) a rizikom vzniku depresie u týraných detí (4). Táto práca nadviazala na predchádzajúcu štúdiu, ktorá popísala závislosť medzi vplyvom stresujúcich životných udalostí na riziko vzniku depresie u dospelých a polymorfizmom génu 5-HTT a ukázala, že niektorí ľudia sú oveľa citlivejší k emocionálnemu stresu ako iní na genetickej báze (5,6). Uvedený gén 5-HTT existuje v dvoch variantoch líšiacich sa v počte opakovaní istých nukleotidových sekvencií krátká varianta s (short) a dlhá varianta l (long). Tieto varianty sa líšia v oblasti promótoru génu, čo má za následok zmenu transkripcie tohto génu a teda aj zmeny v tvorbe príslušnej bielkoviny. U varianty označovanej ako s pozorujeme zníženú transkripciu génu, naopak u varianty označovanej ako l zvýšenú transkripciu génu. Objektom záujmu boli ľudia, ktorí vo veku 21–26 rokov boli postihnutí stresujúcimi udalosťami definovanými ako napr. strata za-

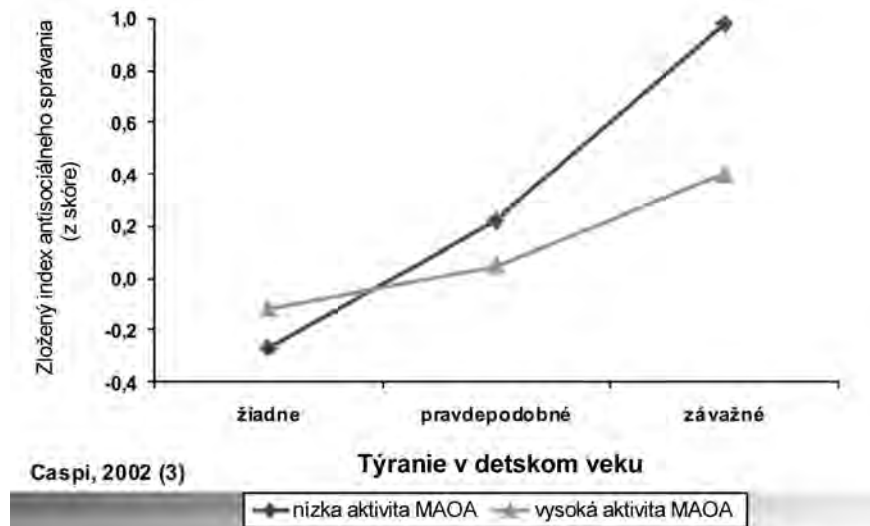
metstania, úmrtie blízkej osoby, nešťastná láska. Zúčastnení boli vo veku 26 rokov a boli vzšetrovaní na veľkú depresívnu epizódu v časovom úseku rok dozadu podľa DSM-IV. Výsledok ukázal, že ľudia s jednou alebo dvoma kópiami varianty génu 5-HTT označovanými ako s (genotyp s/s alebo genotyp s/l) mali oveľa viac depresívnych symptómov, diagnostikovanej depresie a suicidality v porovnaní s nositeľmi dvoch kópií varianty génu 5-HTT označovanej ako l (genotyp l/l) v dôsledku vplyvu vonkajších stresujúcich faktorov. Ľudia s genotypom s/s mali až 43 % pravdepodobnosť vzniku veľkej depresívnej epizódy po minimálne 4 životných stresujúcich udalostiach, zatiaľ čo nositelia genotypu l/l „len“ 17 %. Podobné rozdelenie bolo nájdené aj vo vzťahu k samovražde, či už išlo o pokus alebo len myšlienky v súvislosti s depresiou (5). Môžeme teda povedať, že ľudia s genotypom s/s „berú“ veci príliš vážne, zatiaľ čo ľudia s genotypom l/l sú oveľa odolnejší ?

Vyššie spomenutá štúdia analyzovala skupinu 101 detí vo veku 5–15 rokov, z ktorých 57 bolo odobratých rodičom v dôsledku zneužívania a/alebo zanedbávania, zvyšok bola kontrola potvrdeného zdokumentovaného zneužívania alebo vystavenia násilíu v rodine (4). Detské psychiatrické diagnózy boli stanovené pomocou Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children a detská depresívna symptomatológia bola hodnotená pomocou Mood and Feelings Questionnaire (7,8). Štúdia potvrdila výsledky, ktoré boli získané u dospelých, že ľudia s genotypom s/s majú vyššiu pravdepodobnosť vzniku depresívnej epizódy po životných stresujúcich udalostiach. Týrané deti s genotypom s/s a bez sociálnej podpory majú 2-krát vyššie skóre depresívnych symptómov ako netýrané deti bez sociálnej podpory s rovnakým genotypom s/s. Vplyv ostatných genotypov l/l a s/l na výšku skóre depresívnych symptómov u týraných detí bol minimálny v porovnaní s kontrolnou skupinou. V kontrolnej skupine nebol pozorovaný významný rozdiel medzi vplyvom genotypov 5-HTT na výšku skóre depresívnych symptómov.

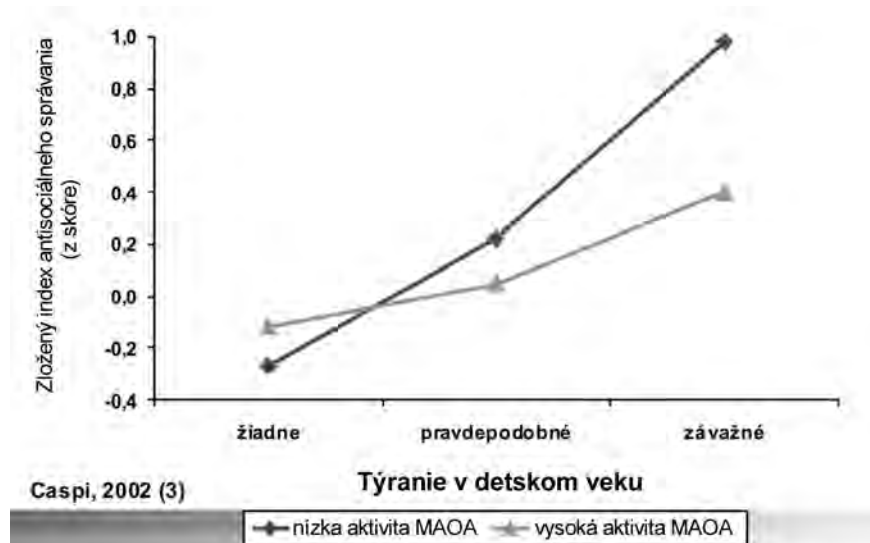
Na druhej strane týrané deti s genotypom s/s a s pozitívnu sociálnou podporou majú skóre depresívnych symptómov podobné ako netýrané deti s rovnakým genotypom s/s. Genotyp s/s v skupine týraných detí sa prejavil aj v znížení skóre depresívnych symptómov v závislosti od počtu kontaktov v rámci sociálnej podpory. Pri frekvencii kontaktov sociálnej podpory na mesačnej báze a častejšie je pokles skóre depresívnych symptómov o 9 bodov v porovnaní s menej častými kontaktmi sociálnej podpory.

Tieto závery sú konzistentné s preklinickými a klinickými poznatkami svedčiacimi, že negatívne dôsledky spojené so stresujúcimi udalosťami v mladosti nie sú nevyhnutnosťou. Riziko vzniku negatívnych dôsledkov v spojitosti so životnými stresujúcimi udalosťami môže teda byť u detí modifikované geneticky a/alebo vonkajším okolím.

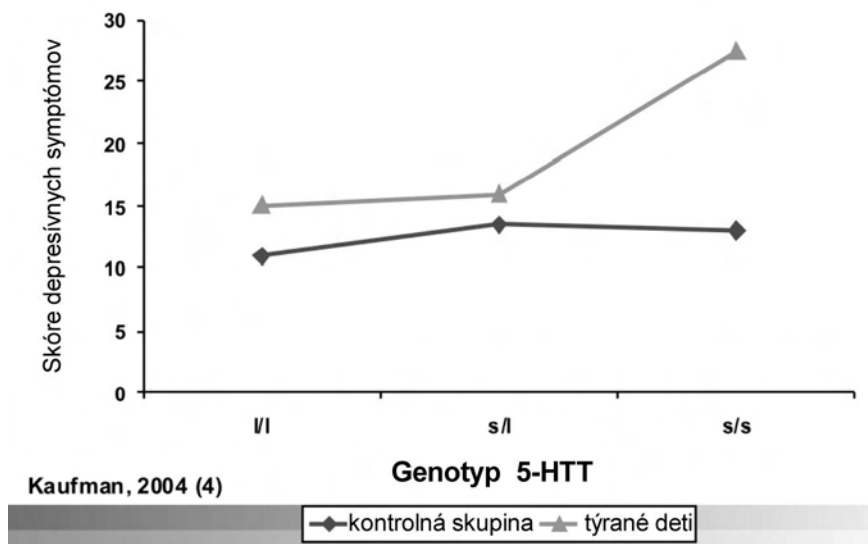
Uvedené dve štúdie u týraných detí predstavujú len úvodné práce, ktoré bude treba zopakovať na väčších vzorkách v rôznych populáciách. Ďalej určite bude prínosné rozšíriť štúdium ľudského chovania a vzťahov vplyvu vonkajšieho okolia na viacero génov. Taktiež v štúdiách tohto



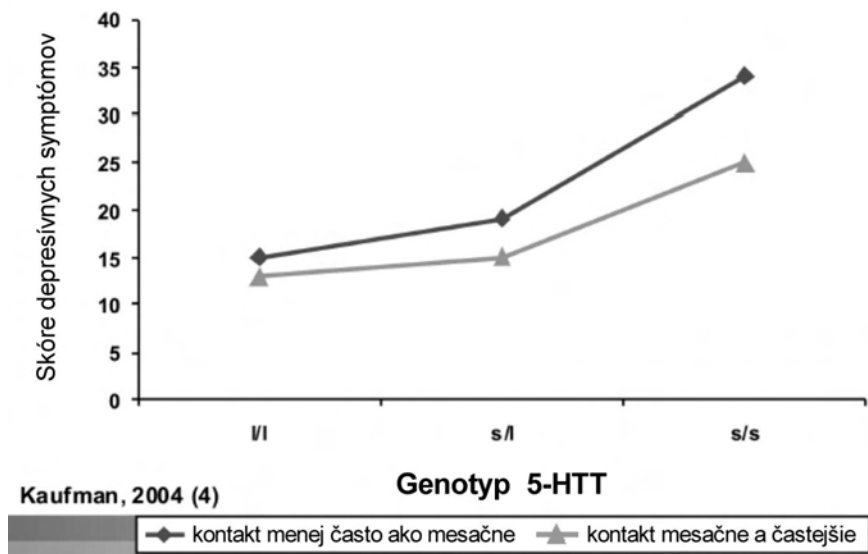
Obrázok 1. Gén pre serotonínový transportér a depresia



Obrázok 2. Zložený index antisociálneho správania ako funkcia MAOA aktivity a týrania detí



Obrázok 3. Vplyv genotypu 5-HTT a vonkajšieho okolia na skóre depresívnych symptómov



Obrázok 4. Vplyv sociálnej podpory u týraných detí podľa genotypov 5-HTT na skóre depresívnych symptómov

typu bude nutné zohľadniť vplyv porúch regulácie osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky, resp. zohľadniť ostatné stresom indukované poruchy neuroendokrínnej regulácie.

Literatúra

1. **Cicchetti D., Blenzer J.A.:** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 17325-17326
2. **Hamer D., Copeland P.:** Geny a osobnosť, Portál Praha, 2003
3. **Caspi A. et al:** Science, 2002, 297, 851-854
4. **Kaufman J. et al:** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 17316-17321
5. **Caspi A. et al:** Science, 2003, 301, 386-389
6. **Holden C.:** Science, 2003, 301, 291-293
7. **Kaufman J. et al:** J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1997, 36, 980-988
8. **Costello E.J., Angold A.:** J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1988, 27, 726-737

Do redakcie došlo 20.8.2006.