Review

Molekulárna psychiatria

Peter Minárik

Profesor Eric R. Kandel, laureát Nobelovej ceny za medicínu v roku 2000, napísal, že poznanie ľudskej mysle v biologických termínoch predstavuje centrálnu výzvu pre vedu v 21. storočí (1). K tejto výzve môžeme priradiť aj poznanie genetických faktorov ovplyvňujúcich dimenzie ľudskej osobnosti. Osobnosť je vo všeobecnosti definovaná ako charakteristický spôsob a štýl individuálneho správania sa a zahrňuje vigor, temperament a perzistenciu výsledkov správania (2).

Jednou z ciest poznania ľudskej osobnosti je spojenie trojrozmerného osobnostného dotazníku/testu (Tridimensional Personality Questionnaire TPQ) a metód molekulárnej psychiatrie. Uvedený dotazník bol vypracovaný profesorom C. Robertom Cloningerom a vychádzal zo všeobecnej biosociálnej teórie osobnosti. Tri dimenzie osobnosti sú definované podľa charakteristík „podnet-odpoveď“ ako závislosť na odmene, hľadanie noviniek (podnetov) a vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam) (3). Zároveň tento prístup bol jedným z prvých pokusov integrovať poznatky o neurotransmiterových systémoch do výskumu ľudskej osobnosti. Dimenzia závislosti na odmene je spojená s noradrenergickým systémom, druhá dimenzia – hľadanie noviniek – sa spája s dopaminergickým systémom a dimenzia – vyhýbanie sa poškodeniu – súvisí so sérotonínergickým systémom. Uvedené systémy predstavujú neuronálne okruhy v mozgu, pre ktoré je typický prenos vzruchu založený na danom neurotransmiteri (4, 6). Aj keď existuje niekoľko modelov ľudskej osobnosti, použitie Cloningerovho TPQ dotazníku/testu prevláda v asociačných štúdiách ľudskej osobnosti na úrovni génu. Samotný Cloningerov TPQ dotazník bol neskôr rozšírený aj o štvrtú dimenziu – vytrvalosť (húževnatosť) – ktorá zatiaľ vo výskume molekulárnej psychiatrie nezaznamenala podstatnú pozornosť výskumníkov.

Publikované práce ukazujú, že uvedené dimenzie ľudskej osobnosti majú významný podiel genetickej zložky. Aj keď na druhej strane musíme povedať, že vplyv genetickej zložky je veľmi komplexný – polygénového charakteru – a tiež zrejme epigeneticky regulovaný (5). S rozvojom molekulárnej biológie bolo možné postupne pristúpiť k detailnejšej analýze až na úroveň génu. Jedna z prvých prác opísala vzťah medzi polymorfizmom regulačnej oblasti génu sérotonínového transportéru (označeného ako SLC6A4) na 17. chromozóme a vlastností vzťahujúcich sa k úzkosti, resp. k dimenzii vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam). O možnom vzťahu sérotonínu k dimenzii vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam) sa uvažovalo už v minulosti na základe farmakologických poznatkov a pozorovania, že u ľudí, ktorý spáchali samovraždu alebo sa o ňu pokúsili, boli v mozgovo-miechovom moku namerané nižšie koncentrácie metabolitov sérotonínu. Gén SLC6A4 existuje v dvoch variantoch líšiacich sa v počte opakovaní istých nukleotidových sekvencií – krátky variant s (short) a dlhý variant l (long) v oblasti promótoru génu, čo má za následok zmenu transkripcie tohto génu a teda aj zníženú tvorbu príslušnej bielkoviny. V prípade varianty označovanej ako „l“ je zvýšená transkripcia génu, v dôsledku čoho pozorujeme zvýšenú tvorbu bielkoviny sérotonínového transportéru, a táto skutočnosť môže pravdepodobne viesť k efektívnejšiemu odstraňovaniu sérotonínu zo synapsy. Jedinci nesúci jednu alebo dve kópie krátkej „s“ varianty majú vyššie skóre neuroticizmu (zisťované testom NEO Personality Inventory NEO-PI-R) ako osoby nesúce dve kópie dlhej „l“ varianty (l/l genotyp) SLC6A4 génu. Skóre pre nositeľov l/s a s/s genotypov nie je signifikantne rozdielne. Aj keď primárna analýza nebola urobená použitím TPQ dotazníku, regresia výsledkov umožnila vypočítať hodnoty TPQ skóre (7). Bolo možné urobiť presvedčivý záver, že podobný vzťah existuje medzi študovaným polymorfizmom SLC6A4 génu a dimenziou vyhýbania sa poškodeniu (nepríjemnostiam). Vo všeobecnosti sa predpokladá 40–60 % podiel genetických faktorov na vlastnostiach vo vzťahu k úzkosti (štúdie na súrodencoch), pričom samotný príspevok SLC6A4 génu je 7–9 %. Aj keď sa objavili neskôr práce, ktoré uvedené výsledky nepotvrdili (jedným z dôvodov je veľkosť študovanej vzorky), následne urobená meta-analýza 26 štúdií potvrdila existenciu vzťahu medzi opísaným polymorfizmom SLC6A4 génu pre sérotonínový transportér a vlastností vzťahujúcich sa k úzkosti, resp. k dimenzii vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam). Táto asociácia je relatívne slabá, ale významná. Treba dodať, že len časť z uvedených štúdií používala Cloningerov TPQ dotazník (8).

Uvedené výsledky potvrdzujú predstavy, že genetické faktory ovplyvňujúce osobnosť majú polygénny charakter pre-

Sanofi-Aventis Pharma Slovakia, s.r.o., Bratislava
Adresa: RNDr. Peter Minárik, Sanofi-Aventis Pharma Slovakia, s.r.o., Žilinská 7-9, 811 05 Bratislava, Slovensko e-mail: peter.minarik@sanofi-aventis.com

javujúci sa relatívne malými príspevkami celej skupiny génov. Vo vzťahu k úzkosti, resp. k dimenzii vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam) sa ako možné kandidátske gény objavujú gén pre tryptofanhydroxylázu (TPH) – enzým určujúci rýchlosť syntézy sérotonínu, gény pre sérotonínové receptory – hlavne 5HT1A, 5HT1B, 5HT2C, gén pre sérotonínový transportér SLC6A4 – avšak iné polymorfizmy (ako je uvedené vyššie) a gén monoaminooxidázy A – enzým podieľajúci sa na degradácii sérotonínu. Štúdium týchto kandidátskych génov je však len na začiatku a preto treba počkať na ďalšie veľké štúdie (9).

Druhou kľúčovou prácou pri hľadaní génov ovplyvňujúcich uvedené dimenzie ľudskej osobnosti bola štúdia opisujúca vzťah medzi polymorfizmom exónu III génu pre dopamínový D4 receptor (označený ako DRD4) na 11. chromozóme a dimenziou hľadanie noviniek (podnetov). Ide o veľmi polymorfný úsek vo vnútri génu (exón III) o veľkosti 48 bázových párov kódujúci 16 aminokyselín. Tento úsek sa môže vyskytovať v rôznom počte kópii, od 2 po 11, čo znamená, že bielkovina môže mať na tomto mieste navyše 32 alebo až 176 aminokyselín. Najčastejšie sa vyskytuje polymorfizmus o 4 alebo 7 opakovaniach. Zaujímavé je, že napríklad vo Fínsku je to 2 a 5 opakovaní. Platí skutočnosť, že čím je bielkovina „dlhšia“, tým slabšie viaže neurotransmiter dopamín. Jedinci s dlhšou alelou (7 opakovaní) majú oproti jedincom s kratšou alelou (4 opakovania) vyššie skóre v TPQ dotazníku v dimenzii hľadanie noviniek (podnetov) a to bez ohľadu na vek, pohlavie a rasu. Ostatné dve dimenzie nie sú ovplyvnené týmto polymorfizmom (10). Uvedené výsledky boli zreprodukované paralelne aj druhou výskumnou skupinou za použitia NEO Personality Inventory NEO-PI-R dotazníku (11). Na druhej strane nie všetky práce potvrdili uvedenú skutočnosť. V jednej práci v skupine osôb závislých na alkohole a v druhej práci u afroameričanov drogovo závislých boli výsledky opačné v tom slova zmysle, že nižšie skóre bolo spojené s dlhšou alelou (7 opakovaní). Podobne aj dve meta-analýzy nepotvrdili uvedenú asociáciu (12). Existuje niekoľko vysvetlení vzniknutých rozdielov/protirečení a to rozdiel v študovanej skupine, napr. zdraví jedinci, drogovo závislé osoby. Druhým možným vysvetlením je vplyv okolia, v štúdii so zdravými deťmi sa vplyv uvedeného polymorfizmu DRD4 génu na dimenziu hľadanie noviniek (podnetov) prejavil len v skupine detí žijúcich v „nevľúdnom“ prostredí, napr. prísna disciplína, vzťah matky k dieťaťu. Táto skutočnosť môže naznačovať, že vplyv vhodného sociálneho prostredia môže negovať vplyv polymorfizmu DRD4 génu (14). Uvedenému polymorfizmu sa pripisuje príspevok 10 % z genetických faktorov ovplyvňujúcich dimenziu osobnosti hľadanie noviniek (podnetov). Vo všeobecnosti sa predpokladá 40–60 % podiel genetických faktorov (štúdie na súrodencoch) na dimenzii hľadanie noviniek (podnetov).

Voľba na gény súvisiace s úlohou dopamínu v organizme nebola vôbec náhodná. Vychádzalo sa s farmakologických poznatkov o liekoch ovplyvňujúcich koncentráciu dopamínu v organizme a experimentálnych modeloch zvierat s poruchami tvorby dopamínu. Tieto poznatky neskôr boli doplnené o výsledky s testami na pacientoch s Parkinsonovou chorobou, ktoré ukázali, že dosahujú podstatne nižšie skóre oproti zdravým jedincom v TPQ dotazníku v dimenzii hľadanie noviniek (podnetov), pričom v ostatných dvoch dimenziách nebol zaznamenaný signifikantný rozdiel (14).

Z ďalších génov, u ktorých sa uvažuje vplyv na dimenziu – hľadanie noviniek (podnetov) – bol študovaný inzerčný/delečný polymorfizmus génu pre angiotenzín I konvertujúci enzým (ACE I/D polymorfizmus). Tento enzým katalyzuje konverziu angiotenzínu I na biologicky aktívny angiotenzín II. Dnes existuje dosť dôkazov o úlohe renín-angiotenzínového systému (RAS) v mozgu a o jeho vplyve na ľudské správanie. U hľadiska neurovied sa ukazujú ako zaujímavé zložky tohto systému angiotenzín II, III a IV. ACE I/D polymorfizmus sa prejavuje prítomnosťou (inzerciou) alebo neprítomnosťou (deléciou) 291 bázových párov veľkého úseku v intróne 16. Jedinci homozygoti DD genotyp majú vyššiu plazmatickú koncentráciu ACE enzýmu ako nositelia heterozygoti ID genotyp alebo homozygoti II genotyp. V skupine žien nositeliek homozygotov II genotyp bolo nájdené vyššie skóre pre dimenziu hľadanie noviniek (podnetov), ako u nositeliek genotypov ID alebo DD. Obdobná skutočnosť nebola potvrdená u mužov (15).

Z ostatných kandidátskych génov s potencionálnym vplyvom na dimenziu hľadanie noviniek (podnetov) boli študované dopamínové receptory, hlavne DRD3, kde sa zistil vplyv polymorfizmu mapovaného pomocou reštrikčnej endonukleázy BalI na TPQ dimenziu hľadanie noviniek (podnetov) u pacientov s bipolárnou poruchou a u pacientov závislých na opiátoch (9). Naše poznatky o týchto génoch sú silne limitované dizajnom štúdií, ide o úvodné štúdie, kde výsledky treba overiť na väčších súboroch.

Štúdium vzťahu génov k TPQ dimenzii závislosti na odmene je najmenej rozvinuté. Práce hľadajúce vzťah medzi noradrenalínovým transportérom (NET), 1a a 2a receptormi (ADRA1A a ARDA2A) neukázali žiadne asociácie (12). Skôr sa ukazuje vplyv génov súvisiacich s dopamínom. Noradrenalín je syntetizovaný z dopamínu, čo ponúka základ pre štúdium týchto génov v štúdiu dimenzie závislosti na odmene.

Takýmto kandidátskym génom je dopamínový transportér (označený ako DAT1). Jeho funkcia spočíva v spätnom vychytávaní dopamínu. Podobne – ako u ostatných monoamínových transportérov – aj v tomto prípade sa prejavuje polymorfizmus tohto génu opakovaním motívu o veľkosti 40 bázových párov v časti génu prepisujúceho sa do bielkoviny. Najčastejší počet opakovaní je 9 alebo 10. Zaujímavé boli výsledky štúdie skupiny mužských jedincov vo veku 19–26 rokov. Ukázalo sa, že u nositeľov jednej alebo dvoch alél s 10 opakovaniami je o 80–100 % vyšší počet sexuálnych partnerov (definovaných ako počet vaginálnych súloží) ako u homozygotov s alelou s 9 opakovaniami. Tento vzťah platí len u mužov. Zaujímavá je tiež skutočnosť, že adjustácia študovaných jedincov na socioekonomický status, religiozitu, vzdelanie rodičov, rodinný stav a ďalšie vplyvy okolia vôbec nezmenila silu tejto asociácie (16). Je tiež zaujímavé, že bol nájdený vzťah medzi uvedeným polymorfizmom a dimenziou hľadanie noviniek (podnetov) (12).

Poznanie génov ovplyvňujúcich dimenzie ľudskej osobnosti predstavuje určite veľkú výzvu pre molekulárnu psychiatriu a neurovedy vôbec. Napriek pokroku od polovice 90. rokov, keď sa objavili prvé práce hľadajúce asociáciu medzi génom a dimenziou ľudskej osobnosti závislosť na odmene, hľadanie noviniek (podnetov) a vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam), zostáva táto oblasť poznania zahalená závojom nejasností. Táto skutočnosť je daná veľmi komplexným charakterom tejto skutočnosti, čo sa prejavuje aj navzájom rozporuplnými výsledkami asociačných štúdii z rôznych príčin. Jednou z nich je výber a veľkosť študovanej populácie. Frekvencia distribúcie alel študovaných génov sa môže veľmi výrazne meniť naprieč populáciami s rôznym etnickým pôvodom, ako sa to ukazuje v prípade polymorfizmu v oblasti promótoru génu SLC6A4 pre sérotonínový transportér (SLC6A4) alebo polymorfný úsek vo vnútri génu (exón III) o veľkosti 48 bázových párov géne DRD4 pre dopamínový D4 receptor (12, 17, 18). Takto sa môže stať, že nízka frekvencia výskytu daného polymorfizmu v populácii nedáva dostatočnú štatistickú silu/robustnosť danej štúdií, aby sa potvrdila študovaná asociácia.

Druhou veľkou oblasťou je vzájomná interakcia kandidátskych génov. Samotný gén nemusí mať vplyv na TPQ dimenziu osobnosti, avšak v kombinácii s ostatnými génmi môže sa prejaviť tento efekt. Príkladom je gén pre sérotonínový receptor 5HT2C, zámena aminokyselinového zvyšku cysteínu za serín v polohe 32 (Cys32Ser). Alela so serínom nemá vplyv na TPQ dimenziu závislosť na odmene. Tento vplyv sa prejaví až v prítomnosti už vyššie spomínaného polymorfizmu génu DRD4 pre dopamínový D4 receptor. Uvedenej vzájomnej interakcii génov môžeme pripísať príspevok až 13 % z genetických faktorov ovplyvňujúcich danú dimenziu osobnosti (19).

Môžeme zhrnúť, že ak sa donedávna dominantne predpokladal skôr aditívny účinok rôznych génov na dimenzie osobnosti (napr. podľa TPQ testu), dnes sa objavujú stále nové dôkazy o neaditívnych (epistatických) interakciách, čo znamená, že vplyv určitého genotypu na fenotyp závisí aj od iných génov (20).

Tretím možným zdrojom rozporuplnosti publikovaných výsledkov je použitie rôznych testov v štúdiách ľudskej osobnosti. Meta-analýza napríklad ukázala, že použitie Cloningerovho TPQ dotazníku/testu a NEO-PI-R testu je hlavným zdrojom heterogenity v štúdiách polymorfizmom regulačnej oblasti génu SLC6A4 pre sérotonínový transportér vo vzťahu k vlastnosti neuroticizmus/dimenzia vyhýbanie sa poškodeniu (nepríjemnostiam). Asociácia polymorfizmu génu je vyššia pri použití NEO-PI-R testu. Naopak vplyv pohlavia a etnického pôvodu je podstatne menší ako sa pôvodne predpokladalo (21, 22).

Štvrtým veľkým zdrojom rozdielnosti publikovaných výsledkov je vzájomná interakcia génu/génov a okolia. Ide o známy jav z oblasti psychiatrickej genetiky (23). Niektoré práce ukazujú, že začlenenie poznatkov o vplyve okolia na skúmané subjekty do genetických modelov používaných v psychiatrii môže viesť k poznaniu skutočnosti, že počet génov ovplyvňujúcich skúmanú vlastnosť je podstatne menší, ako sa pôvodne predpokladalo, na druhej strane ich vplyv je podstatne väčší na skúmanú vlastnosť za definovaných vplyvov vonkajšieho prostredia (24).

Piatym zdrojom rozdielnosti publikovaných údajov je súčasná existencia viacerých polymorfizmov toho istého génu. Zámena nukleotidovej bázy cytozín za thymín v polohe –521 (–521 C/T) pred začiatkom génu DRD4 pre dopamínový D4 receptor mala vplyv na prejav polymorfizmu v exóne III tohto génu na TPQ dimenziu hľadanie noviniek (podnetov). Samotný variant –521 C/T nemá vplyv na túto dimenziu ľudskej osobnosti. Avšak u adolescentov nositeľov aspoň jednej kópie variantu –521 C/T sa zistilo významne vyššie skóre v TPQ dimenzii hľadanie noviniek (podnetov) u nositeľov dlhej varianty polymorfizmu exóne III génu DRD4 (25).

Poznanie génov a vplyvov okolia ovplyvňujúcich ľudské správanie, ľudskú osobnosť, otvára nové možnosti prevencie psychiatrických ochorení a niektorých sociálnych stavov už v blízkej budúcnosti (26, 27). Napríklad veľa genetických faktorov ovplyvňujúcich rodinný stav a jeho kvality môže byť priradených genetickým faktorom ovplyvňujúcim rozdiely v ľudskej osobnosti. Uvádza sa, že 30–42 % genetických faktorov ovplyvňujúcich rozvodovosť manželstiev môže byť priradených k individuálnym rozdielom v osobnosti jedného z manželov (28). Iné práce udávajú, že až 80 % fenotypických korelácii medzi osobnosťou a tendenciou sa ženiť/vydávať môže byť priradené známym genetickým faktorom (29). Navyše okolo 50 % dedičnosti vo vzťahu manželkinej spokojnosti s rodinným stavom môže byť priradená faktorom ovplyvňujúcim individuálne rozdiely v ženinej osobnosti, zvlášť faktorom ako je agresivita a optimizmus (30).

Literatúra

1. Kandel, E.R.: Scientific American Mind, 17, 2006, s. 62-69.

2. Benjamin, J. et al.: Int. J. Neuropsychopharmacol., 1, 1998, s. 153-158.

3. Cloninger, C.R.: Arch. Gen. Psychiatry, 44, 1987, s. 573-588.

4. Cloninger, C.R. et al.: Arch. Gen. Psychiatry, 50, 1993, s. 975-990.

5. Tsankova, N. et al.: Nature Reviews Neuroscience, 8, 2007, s. 355-367.

6. Ebstein, R.P.: Mol. Psychiatry, 11, 2006, s. 427-445.

7. Lesch, K.P. et al.: Science, 274, 1996, s. 1527-1531.

8. Schinka, J.A. et al.: Mol. Psychiatry, 9, 2004, s.197-202.

9. Reif, A., Lesch, K.P.: Behavioural Brain Research, 139, 2003, s. 1-20.

10. Ebstein, R.P. et al.: Nature Genetics, 12, 1996, s. 78-80.

11. Benjamin, J. et al.: Nature Genetics, 12, 1996, s. 81-84.

12. Van Gestel, S., Van Broeckhoven, C.: Mol. Psychiatry, 8, 2003, s. 840-852.

13. Keltikangas-Järvinen, L. et al.: Mol. Psychiatry, 9, 2004, s. 308-311.

14. Cloninger, C.R. et al.: Nature Genetics, 12, 1996, s. 3-4.

15. Shimizu, E. et al.: Biol. Psychiatry, 30, 2006, s. 99-103.

16. Guo, G. et al.: Eur. J. Human. Genetics, 15, 2007, s. 279-287.

17. Gelernter, J. et al.: Am. J. Med. Genet., 88, 1999, s. 61-66.

18. Chang, F.M. et al.: Human. Genet., 98, 1996, s. 91-101.

19. Ebstein, R.P. et al.: Am. J. Med. Genet., 74, 1997, s. 65-72.

20. Keller, M.C. et al.: Behav. Genet., 35, 2005, s. 707-721.

21. Sen, S. et al.: Am. J. Med. Genet., 127B, 2004, s. 85-89.

22. Munafo, M.R. et al.: Mol. Psychiatry, 10, 2005, s. 415-419.

23. Caspi, A., Moffitt, T.E.: Nature Reviews Neuroscience, 7, 2006, s. 583-590.

24. Caspi, A. et al.: Science, 297, 2002, s. 851-854.

25. Lee, H.J. et al.: Am. J. Med. Genet., 118B, 2003, s. 76-80.

26. Varsik, P. et al.: Neuroendocrinology Letters, 26, 2005, s. 7-12.

27. Jaffe, S.R., Price, T.S.: Mol. Psychiatry, 12, 2007, s. 432-442.

28. Jockin, V., McGue, D.T.: J. Pers. Soc. Psychol., 71, 1996, s. 196-206.

29. Johnson, W. et al.: J. Pers. Soc. Psychol., 86, 2004, s. 285-294.

30. Spotts, E.L. et al.: Eur. J. Pers., 19, 2005, s. 205-227.

Do redakcie došlo 12.12.2007.