

*Prehľadová práca***Modulačný účinok genetických polymorfizmov na vzťah testosterónu a špecifických kognitívnych schopností**

Roman Gardlík<sup>1,2</sup>, Daniela Ostatníková<sup>3</sup>, Zuzana Holešová<sup>4</sup>, Gabriel Minárik<sup>2,5</sup>,  
Andrej Ficek<sup>2</sup>, Zdeněk Putz<sup>6</sup>, Peter Celec<sup>1,2,7</sup>

**Modulating effect of genetic polymorphisms on the relationship of testosterone and specific cognitive abilities****Súhrn**

Hladiny testosterónu ovplyvňujú špecifické kognitívne schopnosti. Tento vzťah môže vysvetľovať pohlavné rozdiely pri úspešnosti v niektorých kognitívnych schopnostiach. Popisné epidemiologické i intervenčné experimentálne štúdie však neprinášajú konzistentné výsledky. Zistená variabilita môže mať genetické príčiny, podobne ako je to známe u iných fyziologických a patofyziologických procesov. Medzi gény ovplyvňujúce metabolismus testosterónu patria androgénový receptor, aromatáza a 5-alfa reduktáza. Polymorfizmy týchto génov súvisia s incidenciou rôznych endokrínne závislých nádorov, s osteoporózou a neplodnosťou, čo poukazuje na fenotypové dôsledky spomínaných genotypových variantov. Na základe našich predbežných výsledkov predpokladáme, že polymorfizmy génov súvisiacich s metabolizmom testosterónu modulujú vzťah medzi hladinami testosterónu a špecifickými kognitívnymi schopnosťami aspoň u prepubertálnych detí.

**Kľúčové slová:** testosterón, genetické polymorfizmy, priestorová orientácia, kognitívne schopnosti.

**Summary**

Testosterone levels affect specific cognitive abilities. This relationship might explain gender-related differences in some cognitive performance. However, descriptive epidemiological as well as interventional experimental studies do not bring consistent results. The observed variability might be of genetic origin as known from other physiological and pathophysiological processes. Genes involved in the metabolism of testosterone include the androgen receptor, aromatase and 5-alpha reductase. Polymorphisms of these genes are linked to the incidence of various endocrine dependent cancer types, osteoporosis and infertility indicating the phenotypic consequences of the mentioned genotypic variants. Based on our preliminary data we hypothesize that polymorphisms of genes related to testosterone metabolism modulate the relationship between testosterone levels and specific cognitive abilities at least in prepubertal children.

**Key words:** testosterone, genetic polymorphisms, spatial orientation, cognitive abilities.

<sup>1</sup>Biomed research & publishing group, <sup>2</sup>Katedra molekulárnej biológie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava, <sup>3</sup>Fyziologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava, <sup>4</sup>Katedra biochémie, Prírodovedecká fakulta UK, Bratislava, <sup>5</sup>Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, Slovenská akadémia vied, Bratislava, <sup>6</sup>Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa, <sup>7</sup>Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

**Adresa:** Roman Gardlík, Stavbárska 44, 821 07 Bratislava, Slovenská republika, romangardlik@gmail.com, www.biomed.szm.sk

## Úvod

Testosterón (TST) – všeobecne označovaný ako mužský pohlavný hormón, môže prejavovať svoj účinok priamo alebo prostredníctvom konverzie na aktívne metabolity dihydrotestosterón DHT alebo estradiol.

K najlepšie preštudovaným somatickým prejavom účinku TST patria primárne a sekundárne pohlavné znaky, ale aj zmeny na úrovni svalového a tukového tkaniva (Bhasin a spol., 2001). TST tiež stimuluje rast kostí, vlasov a prstiaty. V ostatných desaťročiach sa stávajú zaujímavými jeho účinky na nereproduktívne štruktúry a funkcie.

## Testosterón a kognitívne schopnosti

Androgény s účinkom na rozvíjajúci sa a na zrelý nervový systém vplývajú aj na nereproduktívne správanie, akými sú kognitívne schopnosti, agresivita a pravdepodobne niektoré osobnostné charakteristiky (Van Goozen a spol., 1995).

Veľký záujem však na seba púta aj vzťah medzi hladinou testosterónu a špecifickými kognitívnymi schopnosťami u oboch pohlaví. Medzipohlavné rozdiely v hladine testosterónu a s tým súvisiaci intelektuálny vývin jedinca sa odrážajú napr. vo výkonoch v priestorových testoch (Celec a spol., 2002) a testoch verbálnych schopností (Maccoby a Jacklin, 1974), ktoré sú rozdielne medzi oboma pohlaviami.

Kým ženy dosahujú v porovnaní s mužmi v priemere vyššie skóre v testoch verbálnych schopností, muži dosahujú v priemere vyššie skóre oproti ženám v testoch matematického myslenia a vizuálno-priestorových schopností (Helmstaedter a spol., 1999). Navyše genetickí muži (XY) so syndrómom androgénovej necitlivosti (ktorý je výsledkom porúch androgénového receptora) sa vyvíjajú ako normálne ženy, a prejavujú aj ženské priestorové a verbálne schopnosti (Nyborg, 1984). Podobne ženy s kongenitálnou hyperpláziou nadobličiek (ktorá je výsledkom deficiencie 21-hydroxylázy), ktoré sú *in utero* vystavené vysokým koncentráciám androgénov, lepšie skórujú v testoch vizuálno-priestorových schopností v porovnaní so zdravými ženami, teda ich mozog je vplyvom zvýšenej hladiny androgénov viac maskulinizovaný (Kelso a spol., 2000).

Shute a spol. (1983) pozorovali, že ženy s vysokou hladinou plazmatických androgénov dosahovali vyššie skóre v testoch priestorových schopností ako ženy s nižšou hladinou plazmatických androgénov, zatiaľ čo muži s vysokou hladinou androgénov skórovali horšie ako muži s nižšou hladinou plazmatických androgénov. Celec a spol. (2002) zistili podobné výsledky s hladinou salivárneho TST. Nie všetky štúdie zistili takýto vzťah. Christiansen a Knussmann (1987) pozorovali pozitívny vzťah medzi hladinou androgénov a priestorovými schopnosťami u mužov. McKeever a spol. (1990) zase nenašli žiadny vzťah medzi hladinou plazmatických androgénov a priestorovými schopnosťami u študentov oboch pohlaví.

Hoci zatiaľ nie je úplne známe ako TST ovplyvňuje vývoj CNS, výsledky niektorých štúdií ukázali, že TST účinkuje priamo na štruktúru mozgu, pravdepodobne ovplyvnením

rastu nervového tkaniva (LeVay, 1993). Účinok testosterónu na nervový systém je sprostredkovaný aj estradiolom, ktorý sa vytvára z testosterónu aktivitou enzýmu aromatázy. Estrogény a androgény teda pôsobia v odlišných ale komplexných cestách na modulácii nervového vývoja a jeho organizácii (Tan a spol., 2004). Mnoho štúdií ukázalo, že pohlavné hormóny zohrávajú dôležitú úlohu vo vývine hypotalamu, hippokampu, amygdaly, substantia nigra a mozgovej kôry – oblastí mozgu súvisiacimi s priestorovými schopnosťami (Swerdlow a spol., 1992; Veliskova, 2004).

## Metabolizmus testosterónu

Periférny metabolizmus TST zahŕňa niekoľko enzymatických stupňov, ktoré môžu tento hormón alebo aktivovať alebo degradovať. Sú známe dve aktivačné cesty, pri ktorých TST slúži ako prekursor:

1. pomocou cytochróm P450 enzýmu – *aromatázy* (CYP19) je testosterón spolu s androsténdiónom konvertovaný na najsilnejší estrogén – estradiol. Pri tejto premene ide o akúsi diverzifikáciu androgénneho signálu. Aktivita aromatázy sa zdá byť mimoriadne dôležitá aj z hľadiska vývinu organizmu. Tento enzým katalyzuje premenu mužského pohlavného hormónu na hlavný ženský pohlavný hormón v jedinej biochemickej reakcii.
2. pomocou *5 $\alpha$ -reduktázy* (SRD5A1 a 2) je testosterón redukovaný na dihydrotestosterón, ktorý je 2–3-krát účinnejším androgénom (možno ho považovať za najsilnejší prirodzený androgén). V tomto prípade ide o amplifikáciu androgénneho signálu.

## Genetika kognitívnych schopností

Vplyv genetických faktorov na rozvoj priestorových schopností nie je v súčasnosti veľmi známy. Diamond a spol. (2004) zistili asociáciu polymorfizmu v géne kódujúcom katecholamín-O-metyltransferázu (COMT) a špecifickými kognitívnymi schopnosťami u detí. Parasuraman a spol. (2005) sledovali asociáciu T-C polymorfizmu v géne kódujúcom podjednotku nikotínového receptora (CHRNA4) (kandidátny gén pre moduláciu cholinergickej aktivity v postero-parietálnom kortexe, oblasti ovplyvňujúcej priestorové schopnosti) a G-A polymorfizmu génu pre dopamín  $\beta$ -hydroxylázu (DBH) a kognitívnymi schopnosťami u zdravých jedincov.

Zaujímavými sa v tejto súvislosti javia aj polymorfizmy génov súvisiacich s metabolizmom testosterónu.

Androgénový receptor (AR) je intracelulárny transkripčný faktor patriaci do superrodiny steroidných nukleárných receptorov. Účinok AR ako transkripčného faktora (genomický účinok) je sprostredkovaný väzbou TST, resp. DHT.

Prvý exón AR génu obsahuje niekoľko oblastí repetitívnych DNA sekvencií. Zvýšený počet CAG opakovaní (40–72)

je príčinou zriedkavého neurodegeneratívneho ochorenia mužov viazaného na X chromozóm – Kennedyho chorobou (XSBMA – spinálna a bulbárna atrofia svalov) (La Spada, 1991).

Okrem toho boli uvedené vzťahy medzi (CAG)<sub>n</sub> opakovaniami a širokým okruhom ochorení a charakteristík u mužov (Zitzmann a Nieschlag, 2003), zahŕňajúcich depresie, externalizujúce správanie a Alzheimerovu chorobu.

Gén pre 5 $\alpha$ -reduktázu (SRD5A2) katalyzuje ireverzibilnú premenu TST na DHT. Substitúcia spočívajúca v zámene valínu za leucín v 89. kodóne (V89L) má za následok takmer 30 % redukciu aktivity 5-AR *in vivo* aj *in vitro*. Zámena alanínu za treonín v 49. kodóne (A49T) zvyšuje aktivitu enzýmu v podmienkach *in vitro* 5-násobne (Makridakis a spol., 1999). Gén CYP19 kóduje enzým aromatázu, ktorý katalyzuje ireverzibilnú premenu TST na estradiol a androstendiónu na estrón. Najviac študovaným je polymorfizmus tetranukleotidových opakovaní (TTTA)<sub>n</sub> v intróne 4, ktorý bol v niektorých štúdiách asociovaný s rizikom vzniku rakoviny prsníka, prostaty a endometria (Berstein a spol., 2001) a iných patofyziologických javov.

Súčasný poznatky poskytujú dôkazy o tom, že genotypové rozdiely môžu mať vzťah k rozdielom v kognitívnych schopnostiach u detí (Diamond a spol., 2004). Rovnako sa javí ako pravdepodobný aj fakt, že genetické polymorfizmy uvedených génov súvisiacich s metabolizmom testosterónu (teda androgénového receptora, aromatázy a predovšetkým 5-reduktázy) súvisia s rozdielnymi úrovňami inteligencie u nadaných i priemerne inteligentných detí, ako aj medzi týmito skupinami. Táto skutočnosť je zaujímavá z toho pohľadu, že nadané deti oboch pohlaví majú nižšie hladiny TST v porovnaní s deťmi z bežnej populácie (Ostatníková a spol., 2000), čo možno vysvetliť zvýšeným výskytom polymorfizmov asociovaných so zvýšenou biochemickou aktivitou aromatázy a 5 $\alpha$ -reduktázy u nadaných detí, keďže TST je ich substrátom.

Zaujímavým aspektom polymorfizmov génov súvisiacich s metabolizmom pohlavných hormónov je to, že môžu regulovať nielen organizačný účinok pohlavných hormónov počas fetálneho vývoja, ale aj aktivačný účinok týchto hormónov neskôr počas života. Dva rôzne účinky určitého polymorfizmu tak môžu spolu interagovať, čo ale zároveň sťažuje možnosť úplného oddelenia týchto účinkov pri sledovaniach u ľudí a pri vysvetľovaní úlohy rôznych faktorov vrátane genetických.

Prístupom k pochopeniu tohto problému by mohlo byť rozšírenie spektra analyzovaných genetických polymorfizmov, napr. o polymorfizmus génu estrogénového receptora (Yaffe a spol., 2002) a stanovenie hladín niektorých ďalších pohlavných hormónov, napr. DHT, estradiolu, androstendiónu a dehydroepiandrosterónu.

Ak by sme dokázali rozriešiť vzťahy medzi hladinami pohlavných hormónov a ovplyvnením ich metabolických ciest, mohol by nastať významný pokrok v chápaní vplyvu pohlavných hormónov a pohlavných rozdielov na neuropsychiatrické poruchy, akými sú autizmus, vývinové poruchy reči, poruchy pozornosti a hyperaktivita. Všetky tieto stavy sa

vyskytujú aj v sprievode nadpriemernej inteligencie, ktorá sa podľa dostupných údajov (Ostatníková a spol., 2000) spája s nižšími hladinami pohlavných hormónov v predpubertálnom veku.

## Literatúra

1. **Berstein L.M., Imyanitov E.N., Suspitsin E.N., Grigoriev M.Y., Sokolov E.P., Togo A., Hanson K.P., Poroshina T.E., Vasiljev D.A., Kovalevskij A.Y., Gamajunova V.B.:** 2001. CYP19 gene polymorphism in endometrial cancer patients. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 127, 2001, s. 135-138.
2. **Bhasin S., Woodhouse L., Storer T.W.:** Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J. Endocrinol.*, 170, 2001, s. 27-38.
3. **Celec P., Ostatníková D., Putz Z., Kúdela M.:** The circalunar cycle of salivary testosterone and the visual-spatial performance. *Bratisl. Lek. Listy*, 103, 2002, s. 59-69.
4. **Diamond A., Briand L., Fossella J., Gehlbach L.:** Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am. J. Psychiatry*, 161, 2004, s. 125-132.
5. **Helmstaedter C., Kurthen M., Elger C.E.:** Sex differences in material-specific cognitive functions related to language dominance: an intracarotid amobarbital study in left temporal lobe epilepsy. *Laterality*, 4, 1999, s. 51-63.
6. **Christiansen K., Knusmann R.:** Sex hormones and cognitive functioning in men. *Neuropsychobiology*, 18, 1987, s. 27-36.
7. **Kelso W.M., Nicholls M.E., Warne G.L., Zacharin M.:** Cerebral lateralization and cognitive functioning in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Neuropsychology* 14, 2000, s. 370-378.
8. **La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B., Harding A.E., Fischbeck K.H.:** Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, 352, 1991, s. 77-79.
9. **LeVay S.:** The sexual brain. MIT Press, Cambridge, Massachusetts 1993.
10. **Maccoby E.E., Jacklin C.N.:** The psychology of sex differences. Stanford University, Stanford, CA, 1974.
11. **Makridakis N.M., Ross R.K., Pike M.C., Crocitto L.E., Kolonel L.N., Pearce C.L., Henderson B.E., Reichardt J.K.:** Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet*, 354, 1999, s. 975-978.
12. **McKeever W.F., Deyo R.A.:** Testosterone, dihydrotestosterone and spatial task performances of males. *Bull. Psychonom. Soc.*, 28, 1990, s. 305-308.

- 13. Nyborg H.:** Performance and intelligence in hormonally different groups. In: G.J. de Vries, J.P.C. de Bruin, H.B.M. Uylings, M.A. Corner (Eds.): Sex differences in the brain: The relation between structure and function. Progress in Brain Research, Vol. 61. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press 1984, s. 491-495.
- 14. Ostatníková D., Dohnányiová M., Maťašeje A., Putz Z., Lazníbatová J., Hájek J.:** Salivary testosterone and cognitive ability in children. Bratisl. Lek. Listy, 101, 2000, s. 470-473.
- 15. Parasuraman R., Greenwood P.M., Kumar R., Fossella J.:** Neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory. Am. Psychol. Society, 16, 2005, s. 200-207.
- 16. Shute V.J., Pellegrino J.W., Hubert L., Reynolds R.W.:** The relationship between androgen levels and human spatial abilities. Bull. Psychonom. Soc., 21, 1983, s. 465-468.
- 17. Swerdloff R.S., Wang C., Hines M., Gorski R.:** Effect of androgens on the brain and other organs during development and aging. Psychoneuroendocrinology 17, 1992, s. 375-383.
- 18. Tan R.S., Pu S.J., Culberson J.W.:** Role of androgens in mild cognitive impairment and possible interventions during andropause. Med. Hypotheses, 62, 2004, s. 14-18.
- 19. Van Goozen S.H., Cohen-Kettenis P.T., Gooren L.J., Frijda N.H., Van de Poll N.E.:** Gender differences in behaviour: activating effects of cross-sex hormones. Psychoneuroendocrinology 20, 1995, s. 343-363.
- 20. Veliskova J.:** Effects of sex hormones in the CNS. Cs. Fysiol., 53, 2004, s. 66-75.
- 21. Yaffe K., Lui L.Y., Grady D., Stone K., Morin P.:** Estrogen receptor 1 polymorphisms and risk of cognitive impairment in older women. Biol. Psychiatry, 51, 2002, s. 677-682.
- 22. Zitzmann M., Nieschlag E.:** The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. Int. J. Androl., 26, 2003, s. 76-83.

*Do redakcie došlo 2.1.2005.*