

Vliv životního stylu na epigenetické regulace: implikace pro psychické poruchy

doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Alice Hálová^{3,4}, prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.^{1,2}

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

²Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého Olomouc

³Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita

⁴Ústav živočišné fyziologie a genetiky, AV ČR Brno

Environmentální faktory a životní styl mohou u člověka měnit epigenetický status prostřednictvím změny v DNA metylaci, acetylaci a metylaci histonů či expresi miRNA a jiných nekódujících RNA. Rozdílné epigenetické regulace mohou být asociovány s různými onemocněními, zahrnující onemocnění onkologická, kardiovaskulární, ale také nemoci psychické a neurodegenerativní.

Cílem práce je shrnout vliv životního stylu na epigenetické mechanismy, které mohou následně ovlivnit patogenezi psychických poruch. Součástí předložené práce je analýza faktorů životního stylu jako možných rizik vzniku schizofrenie a Alzheimerovy choroby vycházejících z epidemiologických studií případů a kontrol zpracovávaných v rámci projektů řešených autory.

Klíčová slova: psychické poruchy, životní styl, epigenetické regulace

The influence of lifestyle on epigenetic regulation: implications for psychiatric disorders

Environmental factors and lifestyle can change human epigenetic status with methylation, acetylation DNA, histon methylation, miRNA expresion etc. Different epigenetic regulations can be associated with various diseases, such as tumors, cardiovascular, mental and neurodegenerative diseases.

The aim of this contribution is to summarize the impact of lifestyle on epigenetic mechanisms that consequently can affect the pathogenesis of mental disorders. A part of this publication includes an analysis of lifestyle risk factors, which can be related with Schizophrenia and Alzheimer's disease from author's case control studies.

Key words: psychiatric disorders, lifestyle, epigenetic regulation

Úvod

Psychické poruchy, zahrnující například velkou depresivní poruchu, schizofrenii či Alzheimerovu chorobu, se řadí mezi multifaktoriálně podmíněná onemocnění. V řadě epidemiologických studií jsou studovány environmentální rizikové faktory, které jsou uváděny do souvislosti se vznikem těchto psychických poruch. Mnoho genetických studií se shoduje, že psychiatrická onemocnění jsou výsledkem souhry mezi dědičnými genetickými znaky a nepříznivými vlivy vnějšího prostředí (1, 2, 3).

Environmentální faktory a životní styl mohou měnit epigenetický status u každého jedince prostřednictvím změny v DNA metylaci, acetylaci a metylaci histonů či expresi miRNA a jiných nekódujících RNA. Rozdílné epigenetické regulace mohou být asociovány s různými onemocněními, zahrnující onemocnění onkologická či kardiovaskulární, ale a také nemoci psychické a neurodegenerativní. Bylo zjištěno, že epigenetické procesy v raném stádiu života ovlivňují definici inter-individuální trajektorie chování s dopady na dušev-

ní zdraví v dospělosti. Je také známo, že vlivy prostředí, jako například stres, nesprávná výživa, nedostatečná fyzická aktivita nebo zkušenosti s drogami, hrají roli v nástupu psychických poruch. Zvyšující se počet důkazů tedy přesvědčuje o tom, že na pozorovaných abnormalitách se podílí řízení pomocí epigenetických modifikací ve specifických oblastech mozku. Lze říci, že dysregulace transkripce ovlivněná změnami v epigenetické regulaci se vyskytuje napříč spektrem psychiatrických poruch. Vzhledem k tomu, že epigenetické změny jsou potenciálně reverzibilní, mohly by závěry studií prováděných na zvířecích modelech vést k rozvoji nových preventivních a terapeutických strategií, zaměřených na epigenetické cíle u vybraných psychických poruch (1, 4, 5).

Epigenetika

Sekvenování genomu byl pouze první krok ve snaze porozumět, jak jsou geny exprimovány a regulovány. Nad samotnou sekvencí DNA složené z nukleotidů se nachází ještě druhá vrstva informace, která

reguluje několik genomických funkcí, zahrnujících kdy a kde jsou jednotlivé geny tzv. „zapnuté“ nebo „vypnuté“. Tato druhá vrstva informace se nazývá epigenetika a poukazuje na dědičné, ale vratné změny v regulaci genové exprese zprostředkované hlavně změnami v DNA metylaci a chromatinové struktuře. Epigenetické procesy jsou esenciální pro normální buněčný vývoj a diferenciaci. Nejlépe prostudovanou epigenetickou modifikací je metylace cytosinu vyskytující se na pozici 5 v cytosinovém pyrimidinovém kruhu a tyto metylace se nacházejí hlavně v oblasti s velkým výskytem CG nukleotidů, tzv. CpG ostrůvcích. Tento proces je spojen s regulací exprese genu, přičemž mnoho genů demonstruje inverzní korelaci mezi mírou metylace a úrovní exprese.

Mezi další známé epigenetické modifikace patří modifikace histonů, zahrnující jejich acetylaci, metylaci, fosforylaci či ubikvitinaci. Epigenetiku si můžeme zjednodušeně představit jako most, který propojuje genetické a environmentální faktory (5, 6).

Jedním z významných faktorů životního stylu je užívání alkoholu. Stále roste

množství důkazů o tom, že alkohol může mít účinek na růst a vývoj neuronů právě prostřednictvím epigenetických znaků. Myši fetální kortikální neurony, které byly chronicky vystaveny působení etanolu *in vitro*, měly demetylovaný gen NR2B, který kóduje ionotropní glutamátový receptor pravděpodobně zapojený do určitých procesů paměti a učení. Naopak akutní expozice etanolu vyvolala hypermetylací specifických genů buněčného cyklu, čímž došlo k prodloužení doby mezi G1 a S fází buněčného cyklu, když byly buňky vystaveny působení etanolu po 48 hodin. Pokud bylo alkoholu vystaveno myši embryo v časném stadiu vývoje, došlo ke změnám metylace DNA, a tím ke změnám exprese některých genů (NLGN3, ELAV12, SOX21 and SIM1). Právě tyto změny pak mohou obdobným způsobem přispět k malformacím a abnormálnímu fetálnímu vývoji i u lidského plodu (4). Ne vše, co se v současnosti přičítá epigenetickým změnám, musí s epigenetikou souviset, například již známý vztah alkoholu a zániku nervových buněk.

Dřívější studie naznačují, že DNA metylace je také senzitivní k expozici stresujícím podmínkám vnějšího prostředí v raném vývoji i v pozdějším životě. V souvislosti s tím byla zkoumána promotorová oblast genu pro glukokortikoidní receptor v hipokampu lidských obětí sebevraždy a zdravých jedinců. Hypermetylace tohoto genu byla nalezena mezi oběťmi sebevraždy s historií týrání či zneužívání v dětství, ale ne mezi kontrolami a oběťmi sebevraždy bez této historie. Naopak pozitivní časné sociální zážitky mohou mít zmírňující účinek při odpovědi na stres v pozdějším životě přes epigenetické mechanismy, což naznačuje protektivní roli pozitivní časné rodičovské péče. To potvrzují i studie u zvířat, které demonstrovaly, že zvýšená mateřská péče, odražená v častějším olizování a péči o zevnějšek svých mláďat, indukovala hypometylací genu pro glukokortikoidní receptor v hipokampu, a tím redukovala odpověď na stres (4, 7).

Jedním ze způsobů, jak se přiblížit účinkům stresu během lidského života, je i zvířecí model deprese. Trvalé vystavení myši agresorovi má za následek vznik fenotypu, který napodobuje lidskou depresi mnoha způsoby, včetně sociálního vyloučení. Během tohoto stavu se trvale snižuje hladina neutrofinu (BDNF – brain-

derived neurotrophic factor), což je zřejmě způsobeno histonovými modifikacemi v promotorové oblasti tohoto genu. Bylo také zjištěno, že sociální vyloučení vyvolané chronickým stresem lze zvrátit prodloužením léčby imipraminem, který obnovuje expresi zmíněných transkriptů prostřednictvím modifikace histonů. Získaná data tedy vedou k úvahám, že epigenetické procesy mohou s velkou pravděpodobností hrát roli i v procesu velké depresivní poruchy (7).

Kromě předpokládaného zapojení BDNF do procesu vzniku velké depresivní poruchy je zde zřejmě i souvislost s drogovou závislostí. Bylo například zjištěno, že akutní požití kokainu vede ke zvýšené hladině proteinu BDNF v nukleus accumbens a ventrální tegmentální oblasti, což vyvolává touhu po větším příjmu kokainu. Dá se tedy předpokládat, že BDNF souvisí s odměňovacím systémem, který hraje významnou roli právě v případě užívání a vyhledávání drog (8).

Nedávné studie se také zaměřily na epigenetické procesy, které mohou působit v patofyziologii schizofrenie. Studie prováděné postmortem na vzorcích tkání informují o změně exprese několika genů exprimovaných GABAergními neurony, včetně reelinu a GAD1, což naznačuje, že narušení inhibičních obvodových neuronů přispívá k deficitům pozorovaných u těchto pacientů. Tato skutečnost je zajímavá i z důvodu, že promotorová oblast reelinu obsahuje prominentní CpG ostrůvek naznačující, že tato oblast může být snadno náchylná k epigenetickým modifikacím přes DNA metylaci. Tento závěr byl skutečně potvrzen, když byla nalezena zvýšená metylace promotorové oblasti reelinu v mozkové tkáni postmortem u pacientů s diagnózou schizofrenie. Tyto výsledky navrhují možnou roli těchto změn DNA metylace v regulaci hladiny exprese reelinu a potenciálně i v etiologii schizofrenie, nicméně je potřeba tuto problematiku hlouběji studovat (8).

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění a nejčastější forma demence u starších osob, charakterizovaná akumulací intracelulárních neurofibrilárních klubek a extracelulárních amyloidních plaků v mozku (9).

Ve studii zaměřené na analýzu DNA metylací kandidátních genů pro Alzheimerovu chorobu bylo zjištěno, že v mozcích osob s Alzheimerovou chorobou s pozdním nástupem bylo oproti kontrolním

osobám 12 analyzovaných míst epigeneticky odlišných, a to zejména v lokusu pro transkripční faktor A, což je klíčový aktivátor mitochondriální transkripce u savců. Z analyzovaných oblastí byla většina nemetylována a zdá se, že velmi malé změny na úrovni metylace se mohou akumulovat v průběhu času, což nakonec ovlivní regulační funkce genů, a tím se podílí na vzniku choroby (10).

Je však důležité si uvědomit, že změna metylačního statusu s přibývajícím věkem je globální jev, který není nutně omezen na geny podezřelé ke zvýšení náchylnosti k onemocnění. Vztah mezi epigenetickými modifikacemi a kognitivním stárnutím je tedy v současnosti teprve na začátku zkoumání, nicméně snaha najít mechanismy zapojené do modifikací DNA metylací může být cennou strategií v rozvoji nových přístupů k prevenci a léčbě Alzheimerovy choroby (11).

Metodika

Odborníci z Ústavu epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity (LF OU) a Ústavu živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd pracovali v období 1. 10. 2013 – 31. 12. 2015 na projektu, jehož cílem bylo identifikovat významné genetické a environmentální rizikové faktory schizofrenie. Jednalo se o studii případů a kontrol, ve které byla získána data od 815 osob (407 případů a 408 kontrol). Ve studii byly analyzovány výsledky získané z dotazníku a vyšetření krve na genetické faktory. Z faktorů životního stylu byly v dotazníkovém šetření zahrnuty otázky, týkající se významných stresových zážitků před vznikem onemocnění a užívání návykových látek. Důležitou částí šetření byly otázky týkající se stresu v období 12 měsíců před propuknutím choroby. Byly posuzovány problémy v rodině, finanční potíže, rozpad vztahu, ztráta zaměstnání, zda jedinec byl svědkem, případně obětí násilí.

Odborníci z Ústavu epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU také spolupracovali s kolegy Ústavu biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně i v období 1. 10. 2010 – 31. 12. 2015 na projektu Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby (ACH), ve kterém bylo vyšetřeno 729 případů a 788 kontrolních osob. Průměrný věk pacientů s ACH byl 79,4 let a u kontrolní skupiny 75,5 let. 93,3% onemocnění bylo s pozdním počát-

kem a v oboch souborech byla převaha žen, ve skupině případů 78,3% (3,6× více žen), u kontrol 69,4%. I zde se jednalo o studii případů a kontrol a data byla získána z dotazníkového šetření a odběru biologického materiálu na genetické vyšetření. Na tento projekt nyní navazuje nová studie, kde jsou již vyšetřovány další osoby. V této práci jsou uvedeny některé výsledky, zaměřené na faktory životního stylu.

Výsledky

Schizofrenie

V otázce významných stresových zážitků před vznikem onemocnění se vyskytovaly v 33% případů čtyři a více takových událostí. Při vzpomínkách na dětství uvedlo 43,4% ve skupině nemocných hádky rodičů (27,9% v kontrolní skupině), 18,8% týrání (7,7% u kontrol), sexuální zneužívání 8,4% (v kontrolní skupině uvedlo tento závažný stav 3% dotázaných). U všech těchto faktorů byla zjištěna statistická významnost mezi souborem případů a kontrolním souborem. Statisticky významný rozdíl mezi soubory byl zjištěn i v otázce šikany. 34,6% respondentů ve skupině případů uvedlo, že bylo obětí šikany v dětství, v kontrolní skupině se jednalo o 14% ($p < 0,001$).

Samostatnou kapitolou, která je v literatuře uváděna jako významné riziko schizofrenie, je užívání návykových látek. Pacienti se schizofrenií mají vysokou frekvenci kouření, což může být ve vztahu k poklesu odpovědi na nikotinové receptory v mozku (12).

Kouření u pacientů se schizofrenií je uváděno ve významně vyšším procentu (60–70%) než u běžné populace (20–30%) (13). Ve skupině nemocných schizofrenií bylo zjištěno 70,8% kuřáků, v kontrolní skupině to bylo 31,9%. Mezi soubory byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$).

Abúzus alkoholu je uváděn u 20–60% pacientů se schizofrenií. Pokud tito pacienti neabstínují, jsou v riziku relapsu nemoci (14). V konzumaci alkoholu byl v předložené studii zjištěn mezi skupinami statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$). Ve skupině případů uvedlo pravidelnou konzumaci alkoholu 27% dotázaných, v kontrolní skupině 13%. V oboch souborech převládala skupina příležitostných konzumentů. Také frekvence užívání jiných návykových látek byla u pacientů se schizofrenií vysoká.

V souboru případů to bylo 31,6%, u kontrol 4%. Nejčastěji užívanou nelegální drogou (kromě marihuany) byl v oboch souborech pervitin. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v četnosti užívání marihuany ve sledovaných souborech ($p < 0,001$). Po adjustaci bylo užívání jiných návykových látek vyhodnoceno jako jeden z nejméně významných rizikových faktorů ve sledovaném souboru (OR = 3,92).

Alzheimerova choroba

V otázce užívání alkoholu ve skupině případů převládali abstinenti (56,1%), ve skupině kontrolní tvořili nejčetnější skupinu příležitostní konzumenti (54%). Ve skupině případů bylo zjištěno téměř 18% kuřáků a bývalých kuřáků, v kontrolní skupině to bylo 26%. Otázkou zůstává validita takto získaných dat. Zda byla v dokumentaci, odkud byly informace především získávány, rozlišena kritéria mezi abstinencí a příležitostným užíváním alkoholu, podobně i u kuřáctví.

Součástí udržení aktivního životního stylu je také podpora zájmů a koníčků a pohybová aktivita (15). Mezi sledovanými soubory nemocných ACH a kontrolním souborem byl zjištěn statisticky významný rozdíl u luštění křížovek ($p < 0,001$), kde tuto zájmovou aktivitu uvedlo 61% kontrolních osob (oproti 48% ve skupině s ACH) a pohybové aktivity ($p < 0,001$), kde tuto činnost uvedlo 73% kontrolních osob. Většinou se jednalo o rekreační sportovní zájmy.

Závěr

Narůstající množství studií konstatuje, že epigenetika může hrát roli v patofyziologických procesech, které přispívají ke vzniku psychiatrických onemocnění, například schizofrenie, Alzheimerovy choroby a dalších. Tyto změny, které se často vyskytují v reakci na environmentální podněty včetně chronického stresu či užívání drog, mohou řídit změny epigenetických mechanismů, jako jsou modifikace histonů či metylace DNA stejně tak na globální úrovni jako na promotorových oblastech, klíčovém cíli proteinů, čímž dojde ke vzniku dlouhodobých a stabilních změn v genové expresi. Je třeba lépe charakterizovat, jaké epigenetické mechanismy se skrývají za psychickými poruchami a jak tyto modifikace ovlivňují specifické geny. Tím se nabídnou další možnosti prevence a terapeutické intervence.

Předneseno na XVII. celostátní konferenci biologické psychiatrie, Luhačovice 7.–10.

června 2017

Práce je podpořena granty IGA MZ ČR NT 11152-6/2010, IGA MZ ČR NT14504 –

3/2013,

AZV MZ ČR 16-31207A.

Literatura

- Peña CJ, Bagot RC, Labonté B, Nestler EJ. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *Journal of molecular biology* 2014; 426 (20): 3389–3412.
- Janoutova J, Janackova P, Sery O, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters*, 2016; 37(1): 1–8.
- Povová J, Ambroz P, Bar M, et al. Epidemiology of and Risk Factors for Alzheimer's Disease: a review. *BiomedPap Med FacPalacky Olomouc Czech Repub.* 2012; 156(2): 108–114.
- Alegría-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics* 2011; 3(3): 267–277.
- Kubota T, Miyake K, Hirasawa T. Epigenetic understanding of gene-environment interactions in psychiatric disorders: a new concept of clinical genetics. *Clinical epigenetics* 2012; 4(1): 1–8.
- Docherty S, Mill J. Epigenetic mechanisms as mediators of environmental risks for psychiatric disorders. *Psychiatry* 2008; 71(12): 500–506.
- McGowan PO, Szyf M. Environmental epigenomics: understanding the effects of parental care on the epigenome. *Essays in biochemistry* 2010; 48: 275–287.
- Mahgoub M, Monteggia LM. Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics* 2013; 10 (4): 734–741.
- Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathologica*, 2013; 51(1): 1–9.
- Landgrave-Gómez J, Mercado-Gómez O, Guevara-Guzmán R. Epigenetic mechanisms in neurological and neurodegenerative diseases. *Frontiers in cellular neuroscience* 2015; 9: 1–11.
- Benayoun BA, Pollina EA, and A Brunet. Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *NatRev Mol Cell Biol.* 2015; 16(10): 593–610.
- Smith RC, Amiaz R, Si TM, et al. Varenicline Effects on Smoking, Cognition, and Psychiatric Symptoms in Schizophrenia: A Double-Blind Randomized Trial. *PLoS One.* 2016 Jan 5; 11(1).
- Dervaux A, Laqueille X. Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features. *Encephale.* 2008; 34(3): 299–305.
- Motlová L, Koukolík F. Schizofrenie: Neurobiologie, klinický obraz, terapie, Vyd. 1. Praha: Galén, 2004: 437 s.
- Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, et al. Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2015; 15: 1089.

Článek je převzatý z:

Psychiatr. praxi 2017; 18(3e): e3–e8

doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.

Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví
Syllabova 19, Ostrava 3
jana.janoutova@osu.cz