

# Vpletenost epigenetskih mehanizmov v razvoj posttravmatske stresne motnje

Involvement of epigenetic mechanisms in the development of posttraumatic stress disorder

Tomaž Zupanc,<sup>1</sup> Peter Pregelj,<sup>2</sup> Alja Videtič Paska<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Inštitut za sodno medicino, Medicinska fakulteta UL, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

<sup>3</sup> Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta UL, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Alja Videtič Paska, univ. dipl. biokem., Inštitut za biokemijo, Medicinska fakulteta UL, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana  
Telefon: +386 1 543 76 61  
Faks: +386 1 543 76 41  
E-pošta: alja.videtic@mf.uni-lj.si

## Ključne besede:

metilacija DNK, genetika, stres, glukokortikoidni receptor, psihopatologija

## Key words:

DNA methylation, genetics, stress, glucocorticoid receptor, psychopathology

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 246–52

Prispelo: 28. apr. 2011,  
Sprejeto: 7. feb. 2012

## Izvleček

**Izhodišča:** Za diagnosticiranje posttravmatske stresne motnje (PTSM) mora biti izpolnjen pogoj, da je bil bolnik izpostavljen stresnemu dogodku. Razmerje med stresnim dogodkom in nevrobiološkimi spremembami, povezanimi s PTSM, zaenkrat slabo razumemo. Simptomi PTSM odlikavajo s stresom povzročene spremembe v nevrobiološkem sistemu, ki so posledica neustrezne nevrobiološke prilagoditve sistema na izpostavljenost močnim stresorjem. Poskusi, da bi povezali različne nevrobiološke spremembe s točno določenimi značilnostmi PTSM, so v teku, vendar pa zaenkrat še ni jasno, ali določene nevrobiološke spremembe pri PTSM odlikavajo že prej obstoječo ranljivost ali pa so posledica izpostavitve stresorju. Vemo, da imajo dogodki v zgodnjem otroštvu trajne učinke na strukturo in funkcijo osrednjega živčnega sistema. To t. i. razvojno programiranje, v katerega naj bi bili kot posredniki vključeni glukokortikoidni hormoni, vpliva na poznejši odgovor organizma na stresorje. Pred kratkim so ugotovili, da obstajajo epigenetske razlike v promotorju glukokortikoidnega receptorja, specifičnega za živčne celice, med žrtvami samomora z zlorabami v otroštvu ter tistimi, ki zlorab niso doživeli. Spremembe v glukokortikoidnem sistemu naj bi povzročile tkivno-specifične spremembe v izražanju genov.

**Zaključki:** Kaže, da epigenetski mehanizmi ob genetski občutljivosti utegnejo igrati pomembno vlogo v procesu od izpostavljenosti stresorjem do razvoja PTSM.

## Abstract

**Background:** Exposure to a traumatic event is required for the diagnosis of posttraumatic stress disorder (PTSM). The relation between psychopathological events, the phenomenology of the trauma, and neurobiological changes related to PTSM is not totally understood. The symptoms of PTSM are believed to reflect stress-induced changes in neurobiological systems representing an inadequate adaptation of neurobiological systems to exposure to severe stressors. Attempts are made to relate different neurobiological changes to the specific features represented in PTSM. It is not clear whether certain neurobiological changes in PTSM reflect preexisting vulnerability or consequences of trauma exposure. It is known that early life environmental events have persistent effects on central nervous tissue structure and function, a phenomenon called 'developmental programming'. Further, it is known that glucocorticoid hormone mediators may be involved in this process. Recently, epigenetic differences in a neuron-specific glucocorticoid receptor promoter between suicide victims with a history of childhood abuse and those from suicide victims with no childhood abuse were found. It was suggested that changes in glucocorticoid system are mediated by tissue-specific changes in gene expression. Recent studies suggest that epigenetic mechanisms may play an important role in the interplay between stress exposure and genetic vulnerability.

**Conclusions:** Integrating epigenetics into a model that permits prior experience to have a central role in determining individual differences is also consistent with a developmental perspective of PTSD vulnerability.

## Uvod

Ljudje smo v življenju izpostavljeni dejavnikom okolja, ki utegnejo biti neugodni. Človeku omogoča prilagajanje na dejavnike okolja prav osrednje živčevje. V telesu potekajo različni procesi, glede na to, ali je stres kratkotrajne narave ali pa je organizem izpostavljen stresu skozi daljše obdobje. V primeru, da je stresor premočan ali traja predolgo, se lahko pojavijo različne motnje v delovanju organizma. Izpostavitve stresnemu dogodku je predpogoj za diagnosticiranje s stresom povezanih psihičnih motenj, med katerimi je najbolj znana posttravmatska stresna motnja (PTSM). Sprva so predvidevali, da je PTSM normalni odgovor na stres po izpostavitvi izjemnim stresorjem, kmalu pa je postalo jasno, da le manjšina posameznikov, ki so bili izpostavljeni travmatskim dogodkom, razvije PTSM.<sup>1</sup> Povezava med psihopatološkimi dogodki, fenomenom poškodbe in nevrobiološkimi spremembami, povezanimi s PTSM, še ni popolnoma znana. V modelu součinkovanja dejavnikov okolja in genetskih dejavnikov pri razvoju psihičnih motenj predpostavljamo, da lahko dejavniki, ki povišujejo posameznikovo dovzetnost za stres, privedejo do izražanja ali poslabšanja poteka psihične motnje. Kakšen je odgovor posameznika na stresorje, pa je odvisno tako od okoljskih kot tudi od genetskih dejavnikov. Tudi intenzivnost in trajanje izpostavljenosti stresorjem sta pomembna pri vplivu na pojavljanje psihopatoloških fenomenov. Retrospektivne in prospektivne študije na bolnikih z različnimi psihičnimi motnjami kažejo, da na potek psihične motnje pomembno vplivajo običajni dejavniki v okolju (npr. odhod na študij).<sup>2,3,4</sup> Po drugi strani pa lahko krajša izpostavljenost hujšemu stresorju privede do psihične motnje tudi pri manj ranljivih osebah. Tako imajo osebe, izpostavljene vojnim dogodkom, povečano tveganje za razvoj psihopatoloških simptomov in PTSM. Za razliko od večine psihičnih motenj je stres nujen predpogoj za razvoj s stresom povezanih psihičnih motenj. Vendar pa se pri osebah, ki so bile izpostavljene hudemu stresu, ne pojavljajo le s stresom povezane psihične motnje, pač pa pogosteje tudi osta-

le psihične motnje, njihov potek pa je lahko manj ugoden. Za primer vzemimo podatke o osebah, izpostavljenih hurikanu Katrina. Ugotovljeno je bilo, da so stresni dogodki ob hurikanu povezani s povečanjem incidence PTSM ter tudi povišanjem samomorilnega količnika pri osebah z razpoloženjskimi in anksioznimi motnjami.<sup>5,6</sup>

Poznamo različne sisteme, ki so soudeleženi pri odgovoru organizma na stres in katerih moteno delovanje opažajo pri bolnikih s PTSM. Nevrobiološki sistemi, vključeni v patofiziologijo PTSM, so tako: (1) veliki nevroendokrini sistem odgovora na stres (os hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza) ter (2) živčni sistemi z različnimi živčnimi prenašalci (noradrenalin, dopamin) in neuropeptidi, ki vplivajo na delovanje različnih možganskih področij, vpletenih v odgovor na stres (prefrontalna možganska skorja, hipokampus, amigdala in različna jedra možganskega debla). Na delovanje naštetih sistemov in pojavljanje PTSM dodatno vplivajo spol, izpostavljenost stresu v času razvoja posameznika ter genetska variabilnost.<sup>7</sup>

Študije na živalih kažejo, da je učinek stresa na prefrontalno možgansko skorjo v biokemijskem, kognitivnem in morfološkem smislu podoben učinkom, ki jih opazimo pri nekaterih psihičnih motnjah.<sup>8</sup> Znano je, da povzročene spremembe v področjih frontalnega režnja privedejo do nezmožnosti, da nadzorujemo situaciji nepriemerne čustvene odzive na zunanje dražjaje. Omenjene spremembe omejujejo zmožnost živali, da bi svoje vedenje prilagodile predvideni kazni ali nagradi.<sup>9</sup> V uravnavanju vedenja ob izpostavitvi stresorju je odgovorna zlasti interakcija med amigdalo in prefrontalno možgansko skorjo ter vpliv drugih področij na delovanje omenjenih struktur, kot so ventralni striatum, hipotalamus in jedra možganskega debla s svojimi projekcijami.<sup>10</sup>

Tako v patogenzi PTSM poznamo vlogo noradrenalina na delovanje prefrontalne možganske skorje. Dosedanji rezultati genetskih študij nakazujejo, da je prav moteni odgovor organizma na stres prisoten tudi pri drugih psihičnih motnjah in ne le pri tistih, ki so neposredno izzvane s stresom. Pri bolnikih z različnimi psihičnimi motnjami tako ugotavljajo spremembe v genih,

ki kodirajo beljakovine, vpletene v odgovor organizma na stres. Na splošno lahko sklepamo, da moteno delovanje v izražanju teh genov doprinese k neustreznemu odgovoru posameznika na stres, ki se kaže v razvoju psihične motnje.<sup>8</sup>

## Genetski dejavniki tveganja za razvoj PTSM

Znano je, da na pojavljanje PTSM vplivajo tudi genetski dejavniki in ne le dejavniki okolja.<sup>7</sup> Rezultati študij na družinah in dvojčkih so prvi pokazali na možnost, da je v razvoj PTSM vpletena tudi dednost. Ugotovili so, da so nekateri dedni dejavniki vpleteni v razvoj posameznih endofenotipov, povezanih s PTSM, kot sta na primer zmanjšana prostornina hipokampusa<sup>11</sup> in pretirana odzivnost amigdale<sup>12</sup>. Na voljo je vedno več podatkov o genetskih različicah v nevrobioloških sistemih, ki so vključene v odgovor na stres in s tem posledično na tveganje oziroma odpornost za razvoj PTSM.<sup>13</sup>

Vse več pa je tudi podatkov, da utegnejo dejavniki okolja vplivati na izražanje genov preko sprememb v strukturi molekule DNK, ne da bi se spremenilo zaporedje nukleotidov. Epigenetski mehanizmi tako zajemajo spremembe v izražanju genov organizma, ki niso povezane s spremembami v zaporedju DNK. Zanimive so ugotovitve, da se tovrstni vplivi na zgradbo molekule DNK tudi dedujejo. Ugotavljajo, da je tudi genetske različice v genih, ki so biološki kandidati za pojavljanje PTSM, mogoče povezati z epigenetskimi mehanizmi. Znana so mesta v DNK, ki so pogosto modificirana z epigenetskimi mehanizmi (npr. metilacija dinukleotidov CpG). Ta mesta so t. i. vroče točke za mutacije, ki bi utegnile povzročiti neustrezno izražanje genov. Moteno izražanje genov pa bi ob izpostavitvi stresu lahko privedlo do PTSM.

## Epigenetika

Izraz epigenetika je že leta 1942 skoval Conrad Waddington in ga opredelil kot "veja biologije, ki proučuje vzročne interakcije med geni in njihovimi produkti, ki fenotipu omogočijo njegovo izražanje".<sup>14</sup> Zani-

mivo je, da je definicijo predlagal, še preden je bila določena struktura DNK in seveda tudi pred razvitimi modernimi molekularno-biološkimi metodami. Danes, ko poznamo že celoten človeški genom in tudi genome drugih organizmov, je postalo jasno, da imajo organizmi višjega reda kompleksnosti osrednjega živčnega sistema (OŽS) dejansko bolj zapleten nekodirajoči genom, ki vpliva na človeški fenotip. Z izjemo spolnih celic, imajo vse celice enega organizma identični genotip, kljub temu pa razvoj prinese veliko število diferenciranih celičnih tipov z različnim profilom izražanja genov, ki so ključni za različne celične vloge. Ta nadaljnja diferenciacija celic je posledica tudi epigenetskega uravnavanja izražanja genov.<sup>14</sup> Poenostavimo lahko, da vseh sprememb v izražanju genov ne moremo pojasniti le s spremembami v zaporedju nukleotidov v DNK ali delovanju drugih regulatornih mehanizmov, ki ne zajemajo strukturnih sprememb molekule DNK, temveč so v uravnavanje izražanja genov vpleteni mehanizmi, ki pod vplivom okolja privedejo do strukturnih sprememb v molekuli DNK. Kaže, da so ti mehanizmi del dolgotrajnejše prilagoditve organizma na okolje, v katerem biva.

Poznamo dve skupini epigenetskih mehanizmov: metilacija DNK in različne modifikacije histonov (acetilacija, metilacija, fosforilacija itd.), ki vplivajo na strukturo kromatina.<sup>15</sup>

Do sedaj so vlogo epigenetskih dejavnikov proučevali predvsem na redkih sindromih, ki se pojavljajo v otroštvu in v razvoju rakastega tkiva, vendar pa je epigenetika prav tako pomembna pri kompleksnih boleznih, ki pri dedovanju odstopajo od Mendlovih pravil, saj z epigenetskimi mehanizmi utegnemo v teoretično mrežo povezati do sedaj med sabo še nepovezane klinične, epidemiološke in molekularne podatke.<sup>15</sup>

Trenutno poznamo tri osnovne točke, ki nakazujejo vlogo epigenetskih dejavnikov v razvoju etiološko bolj zapletenih bolezni. Prvič, epigenetski status genov je bolj dinamičen kot zaporedje DNK ter se utegne spreminjati med razvojem in z vplivom okoljskih dejavnikov. Drugič, nekateri epigenetski signali se utegnejo preko spolnih celic prenašati iz roda v rod skupaj z zapo-

redjem DNK. Tretjič, epigenetsko uravnavanje je nujno za normalno delovanje genoma (segregacija kromosomov v mitozii in uravnavanje genske aktivnosti).<sup>15</sup>

Zaenkrat razmerja med genotipom in specifičnimi epigenetskimi modifikacijami še ne poznamo. Možno je, da razlike v genotipih vplivajo na usmerjanje in specifičnost epigenetskih sprememb kot odgovor na dražljaje okolja, vendar pa epigenetske spremembe niso nujno odvisne od obstoja specifičnih sprememb v zaporedju DNK (npr. enonukleotidni polimorfizmi).

PTSM je vzročno zapletena psihična motnja, ki jo povzroči kombinacija genetskih, epigenetskih in okoljskih dejavnikov, ki ne sledijo Mendelovemu/monogenskemu dedovanju.<sup>15</sup>

### Epigenetski mehanizmi

Znano je, da imajo zgodnji dogodki v življenju trajen učinek na strukturo in funkcijo OŽS. Kaže, da stresorji, odvisno od razvojnega obdobja osebe, različno vplivajo na funkcijo in strukturo OŽS. Najbolj poznan je vpliv stresa v zgodnjem razvojnem obdobju na delovanje glukokortikoidnih hormonov. Spremembe v glukokortikoidnem sistemu so uravnavane preko tkivno specifičnih sprememb v izražanju genov in bi jih bilo mogoče pojasniti z epigenetskimi mehanizmi. Ti mehanizmi se po definiciji nanašajo na uravnavanje številnih genomskih funkcij, tudi izražanja genov, ki niso odvisne od zaporedja DNK, temveč so nadzorovane preko dedovanih in potencialno popravljivih sprememb molekule DNK in/ali strukture kromatina.<sup>16,17</sup>

Metilacija DNK je dedna kemijska modifikacija, pri kateri se s kovalentno vezjo metilne skupine vežejo na citozin. V človeških somatskih celicah metilacija DNK tipično poteka na dinukleotidih CpG, ki predstavljajo približno en odstotek celotnega genoma. Metiliranih je približno 60–90 % vseh dinukleotidov CpG. Otočki CpG (z GC bogate dinukleotidne regije, locirane na 5'-koncu pri 60 % vseh človeških genov) imajo relativno gosto nemetilirane dinukleotide CpG v vseh fazah razvoja in v vseh tipih tkiva.<sup>18</sup> Večina metilacije dinukleotidov

CpG se zgodi v promotorskih regijah genov, manj pogosto v prvem intronu gena, redko pa v sledečih intronih istega gena. Metilacija DNK je pri sesalcih nujna za razvoj. To dejstvo so potrdili z letalnostjo izbitja gena za DNK-metiltransferazo pri miškah.<sup>14</sup>

Metilacija DNK poteka na položaju C<sup>5</sup> citozina v pirimidinskem obroču in je uravnavana z različnimi tipi DNK-metiltransferaz. V družini metiltransferaz so DNK-metiltransferaza 1, 2, 3a in 3b. DNK-metiltransferaza 1 naj bi bila ključni encim, odgovoren za vzdrževanje metilacije DNK in naj bi hitreje potekala na hemimetilirani DNK kot na nemetilirani.<sup>19,20</sup> To morda nakazuje na možnost, da se metilacijski profili podedujejo z matične celice na hčerinsko.<sup>21</sup> Znano je tudi, da na delovanje tega encima vplivajo nekateri novejši antipsihotiki. Za metilacijo citozina je potreben donor metilne skupine, S-adenozilmetionin. V metabolizmu metionina so vključeni različni dejavniki, kot so encimi (betain-homocistein metiltransferaza, metionin sintaza in metionin adenziltransferaza) in kofaktorji (vitamin B<sub>12</sub>, betain, folat in homocistein).<sup>22</sup>

Citozini v ponovitvah CpG so primarna, vendar pa ne edina tarča za metilacijo DNK.<sup>23</sup> Vemo, da vsi dinukleotidi CpG niso metilirani, vendar pa obstaja celično specifični vzorec njihove metilacije.<sup>24</sup> Metilacija otočkov CpG je obratnosorazmerno povezana z uravnavanjem oziroma transkripcijsko aktivnostjo genov.<sup>25</sup> Metilacijski vzorci DNK se podobno kot zaporedje DNK prenašajo z matične na hčerinske kromatide med mitozo. Ta prenos z ene generacije celic na naslednjo poznamo kot epigenetski dedni sistem.<sup>26</sup> Seveda je stopnja zanesljivosti prenašanja (dedovanja) vzorcev pri epigenetskih spremembah v primerjavi z nukleotidnimi zaporedji bistveno manjša.<sup>27</sup> Sprva so domnevali, da so epigenetski vzorci v zgodnjih stadijih razvoja zarodnih celic izbrisani, novi vzorci pa se vzpostavijo šele po končanem dozorevanju.<sup>28</sup> V novejših raziskavah pa so dokazali, da nekateri epigenetski signali preživijo gametogenezo in da se ta informacija prenaša iz generacije v generacijo.<sup>29</sup>

Poleg metilacije DNK je v izražanje genov vključena tudi epigenetska sprememba

histonov, ki izražanje genov uravnava preko strukture kromatina. Histoni so beljakovine, ki predstavljajo osnovno gradbeno enoto – nukleosom, t.j. molekulo DNK, ki je ovita okrog oktamera histonov. Vsak histon ima rep, ki štrli iz nukleosoma in je podvržen modificiranju na naslednje načine: fosforilacija, ubikvitinacija, sumoilacija, acetilacija in metilacija.<sup>30</sup> Najpogostejša modifikacija je acetilacija, sicer pa vse te modifikacije vplivajo na prepisovanje genov. Znano je, da na acetilacijo histonov vplivajo nekatera zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju bipolarnih motnje razpoloženja.

Epigenetske modifikacije omogočajo večceličnim organizmom uravnavanje aktivnosti genov, ki je dedna in hkrati tudi reverzibilna. Stanja izražanja genov so določena s transkripcijskimi aktivatorji in represorji ter z določenimi podedovanimi stanji kromatina. Nepravilno izražanje ali represija genov lahko spremeni razvojno pot in se pokaže kot bolezen. Tako prav vsi procesi, ki jih uravnavajo epigenetski mehanizmi, ne vodijo do želene ustrezne prilagoditve organizma na okolje. Podobno kot so mutacije v zaporedju DNK posledica nepravilnega uravnavanja, so tudi epimutacije v epigenomu posledica nepravilnega epigenetskega uravnavanja. Epimutacije bi utegnile imeti podoben učinek kot mutacije, saj tudi epimutacije vodijo do neustreznega izražanja genov preko utišanja ali ojačanja izražanja določenega gena. Epimutacije se pojavijo poleg mutacij v DNK, kot cis- ali trans-delujoči faktor, ali kot prave oziroma primarne epimutacije v odsotnosti spremembe (napake) v zaporedju DNK. Ocenjujejo, da je red velikosti primarnih epimutacij enkrat ali dvakrat večji od somatskih mutacij v DNK ter da je prav zaradi tega doprinos epimutacij k boleznim podcenjen.<sup>31,32</sup>

### Epigenetsko uravnavanje glukokortikoidnega receptorja

Študije kažejo, da so epigenetski mehanizmi pomembno vpleteni v odgovor na stres in genetsko občutljivost. Ugotavljajo, da pri podganah materina skrb za mladiče (potomce) vpliva na delovanje osi hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza in njen

odgovor na stres preko tkivnospecifičnega epigenetskega programiranja izražanja glukokortikoidnega receptorja tipa 3C1 (NR3C1). Študije na možganih so pokazale večje število glukokortikoidnih receptorjev v hipokampusu in višje izražanje gena v možganih mladičev, ki so jih matere bolj intenzivno negovale. Hipometilacijo promotorske regije glukokortikoidnega receptorja v hipokampusu so identificirali kot odgovorno za njegovo povišano izražanje; nasprotno je bila povišana metilacija promotorske prisotna pri mladičih podgan, za katere matere niso skrbele. Opaženi biološki učinek in materino vedenje sta se prenesla tudi v naslednjo (tretjo) generacijo. Ti podatki kažejo na molekularno povezanost med vplivi okolja v zgodnjem življenjskem obdobju (v tem primeru vpliv materinega vedenja) in izražanjem genov, ki privede do funkcionalnih bioloških sprememb v endokrinem sistemu in vedenjskih vzorcih, ki so povezani z odzivnostjo na stres. Študije tako podpirajo koncept medgeneracijskega prenosa podvrženosti posledicam stresa ter kažejo na možni mehanizem razlage vpliva neugodnih dogodkov v otroštvu in večjega tveganja za razvoj PTSM, ki sledi travmatskim dogodkom v odrasli dobi.<sup>33,34,35,36</sup> Vendar pa neposrednih dokazov, da bi bili v patofiziologijo PTSM vpleteni epigenetski mehanizmi, ni. Na vlogo epigenetskih mehanizmov lahko sklepamo posredno s poznavanjem vpliva stresa na izražanje genov, vpliva stresa na intrauterini razvoj, povezanosti PTSM matere s povečanim tveganjem za PTSM pri potomcu ter s poznavanjem povezanosti zlorab v otroštvu s pojavljanjem PTSM kasneje v življenju.<sup>33</sup>

Znano je, da je zloraba v otroštvu povezana s spremembo v razvoju hipokampusa, s povišanim odzivom osi hipokampus – hipofiza – nadledvična žleza in z večjim tveganjem za razvoj različnih psihičnih motenj in samomorilno vedenje. Pred kratkim so ugotovili razlike v promotorju glukokortikoidnega receptorja v živčnih celicah, izoliranih iz hipokampusa žrtev samomora, ki so bile v otroštvu zlorabljene, v primerjavi s tistimi, ki zlorabe niso doživele, kar kaže na vključenost teh mehanizmov v prilagoditev na stres. Ugotovili so znižane ravni glukokortikoidne-

ga receptorja mRNK, kot tudi prepise mRNK za različico glukokortikoidnega receptorja 1<sub>F</sub> (1<sub>F</sub> različica NR3C1 je podobna podganjemu eksonu I<sub>7</sub>, ki je povezan z materinim vedenjem ter z metilacijo citozina in izražanjem gena) in povišano metilacijo citozina v promotorju gena, ki nosi zapis za NR3C1.<sup>35,36</sup>

Poleg stresnih dogodkov v zgodnjem otroštvu imajo pomemben učinek na PTSM verjetno tudi stresni dogodki že v času pred rojstvom. Pri potomcih mater, ki so bile v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljene napadu na World Trade Center (9. 11. 2001), so ugotovili reprogramiranje glukokortikoidnega odziva, ki je verjetno posledica hormonskega odziva matere na stres, ki je vplival na plod.<sup>36</sup>

## Zaključki

Z razvojem moderne tehnologije za molekularno biologijo je postalo jasno, da sta genetski zapis ter njegovo izražanje skupaj s stresnimi dogodki vpletena v patofiziologijo PTSM. Poleg njiju pa verjetno vlogo pri odgovoru na stres igrajo tudi epigenetski mehanizmi, ki so most med dejavniki okolja in genetskimi dejavniki. Epigenetski mehanizmi tako utegnejo pojasniti vpliv stresa na razvoj OŽS in pojasniti individualne razlike oseb pri odgovoru na stres.

Povezava epigenetike v model, ki predvideva, da imajo zgodnje izkušnje ključno vlogo pri določanju individualnih razlik, je v skladu z razvojno perspektivo občutljivosti za PTSM. Z upoštevanjem epigenetskih mehanizmov, preko katerih posameznikove zgodnje izkušnje vplivajo na izražanje genov, katerih substrati so kritični pri patofiziologiji PTSM, bi lahko prepoznali in določili biološko relevantne podtipote motnje.<sup>33</sup>

Da bi v zdravljenju PTSM lahko vključili epigenetska zdravila (npr. inhibitorje metilacije), moramo osnovati obširen spekter znanja o epigenomu ter identificirati ključne biološke označevalce. Razvoj zdravil z večjo specifičnostjo in boljšo učinkovitostjo bi lahko dosegli z bolj jasnim razumevanjem strukture in vloge tarčnih molekul, s čimer bi prav tako lahko pojasnili tudi povezanost med delovanjem zdravil in tarčnimi molekulami.

## Literatura

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1997.
2. Brown GW, Birley JL. Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav* 1968; 9: 203–14.
3. Ventura J, Nuechterlein KH, Lukoff D, Hardesty JP. A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 407–11.
4. Fowles DC. Schizophrenia: Diathesis-stress revisited. *Annu Rev Psychol* 1992; 43: 303–36.
5. Galea S, Brewin CR, Gruber M, Jones RT, King DW, King LA, et al. Exposure to hurricane-related stressors and mental illness after Hurricane Katrina. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1427–34.
6. Kessler RC, Galea S, Gruber MJ, Sampson NA, Ursano RJ, Wessely S. Trends in mental illness and suicidality after Hurricane Katrina. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 374–84.
7. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2009; 14(suppl 1): 13–24.
8. Hains AB, Arnsten AF. Molecular mechanisms of stress-induced prefrontal cortical impairment: Implications for mental illness. *Learn Mem* 2008; 15: 551–64.
9. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264: 1102–5.
10. Ghashghaei HT, Hilgetag CC, Barbas H. Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdale. *Neuroimage* 2007; 34: 905–23.
11. Gibertson MW, Shenton ME, Ciaszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002; 5: 1242–7.
12. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdale. *Science* 2002; 297: 400–3.
13. Broekman BF, Olf M, Boer F. The genetic background to PTSM. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31: 348–62.
14. MacDonald JL, Roskams AJ. Epigenetic regulation of nervous system development by DNK methylation and histone deacetylation. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 170–83.
15. Ptak C, Petronis A. Epigenetics and Complex Disease: From Etiology to New Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48: 10.1–10.20.
16. Yanagimachi R. Cloning: experience from the mouse and other animals. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187: 241–8.
17. Robertson KD. DNK methylation and chromatin — unraveling the tangled web. *Oncogene* 2002; 21: 5361–79.
18. Lafon-Hughes L, Di Tomaso MV, Méndez-Acuña L, Martínez-López W. Chromatin-remodelling mechanisms in cancer. *Mutat Res* 2008; 658: 191–214.

19. Stein R, Gruenbaum Y, Pollack Y, Razin A, Cedar H. Clonal inheritance of the pattern of DNK methylation in mouse cells. *PNAS* 1982; 79: 61–5.
20. Yoder JA, Soman NS, Verdine GL, Bestor TH. DNK (cytosine-5)-methyltransferases in mouse cells and tissues. Studies with a mechanism-based probe. *J Mol Biol* 1997; 270: 385–95.
21. Li E. Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 662–73.
22. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone?. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 517–33.
23. Bird A. DNK methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6–21.
24. Razin A, Szyf M. DNK methylation patterns. Formation and function. *Biochim Biophys Acta* 1984; 782: 331–42.
25. Yeivin A, Razin A. Gene methylation patterns and expression. *EXS* 1993; 64: 523–68.
26. Maynard Smith J. Models of a dual inheritance system. *J Theor Biol* 1990; 143: 41–53.
27. Riggs AD, Xiong Z, Wang L, LeBon JM. Methylation dynamics, epigenetic fidelity and X chromosome structure. *Novartis Found Symp* 1998; 21: 214–25; discussion 225–32.
28. Bestor T, Laudano A, Mattaliano R, Ingram V. Cloning and sequencing of a cDNK encoding DNK methyltransferase of mouse cells. The carboxyl-terminal domain of the mammalian enzymes is related to bacterial restriction methyltransferases. *J Mol Biol* 1988; 203: 971–83.
29. Rakyan VK, Blewitt ME, Druker R, Preis JI, Whitelaw E. Metastable epialleles in mammals. *Trends Genet* 2002; 18: 348–51.
30. Vaquero A, Loyola A, Reinberg D. The constantly changing face of chromatin. *Sci Aging Knowledge Environ* 2003; 14: RE4.
31. Cropley JE, Martin DI, Suter CM. Germline epimutation in humans. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1861–8.
32. Horsthemke B. Epimutations in human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 310: 45–59.
33. Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD: Implication for the DSM-V. *J Trauma Stress* 2009; 22: 427–34.
34. Yehuda R. Status of Glucocorticoid Alterations in Post-traumatic Stress Disorder. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 56–69.
35. Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, Jovanovic T, Bradley-Davino B. PTSD and gene variants: New pathways and new thinking. *Neuropharmacology*. 2012 Feb;62(2):628–37. Epub 2011.
36. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12: 342–8.