

# INTERAKCE GENŮ A PROSTŘEDÍ V PSYCHIATRII

souborný článek

Ladislav Hosák<sup>1,2,3,4</sup>  
Petr Šilhán<sup>2</sup>  
Jiřina Hosáková<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra interních oborů  
Lékařské fakulty Ostravské  
univerzity v Ostravě

<sup>2</sup>Oddělení psychiatrické  
Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>3</sup>Psychiatrická klinika  
Lékařské fakulty v Hradci Králové,  
Univerzita Karlova v Praze

<sup>4</sup>Psychiatrická klinika  
Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>5</sup>Ústav ošetřovatelství  
Fakulty veřejných politik  
Slezské univerzity v Opavě

## Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.  
Psychiatrická klinika  
Fakultní nemocnice  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

Podpořeno výzkumným  
grantem NT14504/2013 Interní  
grantové agentury Ministerstva  
zdravotnictví ČR.

## SOUHRN

Hosák L, Šilhán P, Hosáková J. Interakce genů a prostředí v psychiatrii

Příčiny duševních poruch jsou obvykle komplexní. Obecně se zde podílejí faktory genetické a vlivy zevního prostředí ve vzájemné souhře. Rozlišujeme zde korelaci genů a prostředí (rGE), kdy genetické vlivy určují, zda je subjekt danému prostředí vystaven, a interakci genů a prostředí (GxE), kde geny určují náchylnost jedince k vlivům zevního prostředí. Tento souborný článek zmiňuje nejvýznamnější nálezy GxE studií u poruch nálady, schizofrenie, úzkostných poruch, závislosti na návykových látkách a dalších psychopatologických jevů. Průkopnické nálezy publikovali přibližně před deseti lety Caspi et al. Týkaly se nepříznivých životních událostí a genu serotoninového transportéru při rozvoji deprese a sebevražděného jednání, takéž genu monoaminoxidázy typu A, kdy jeho polymorfismus ovlivňuje budoucí protispolečenské jednání zneužívaných chlapců. V diskusi jsou zmíněny aktuální problémy daného typu výzkumu, například jak měřit vlivy prostředí nebo jak přesně hodnotit zkoumanou duševní poruchu, která se navíc v některých případech rozpadá na své jednotlivé podtypy. Ozývají se kritické hlasy, že podstatná část doposud publikovaných zjištění jsou pouze nálezy „falešně pozitivní“, proto uvádíme jednotlivá doporučení, jak to muto v budoucnu předcházet. Je mimo jiné nutno statisticky dobře odůvodnit velikost studovaných souborů, vhodné geny k výzkumu vybírat na základě výsledků celogenomových asocičních studií, vlivy prostředí hodnotit spíše pro-

## SUMMARY

Hosák L, Šilhán P, Hosáková J. Gene-environment interactions in psychiatry

Causality of mental disorders is usually complex. Commonly, an interplay of genes and environment is found. We distinguish gene-environment correlation (rGE), when genetic factors influence whether the subject is exposed to a certain environment, and gene-environment interaction (GxE), where genes determine liability of the subject to environmental factors. This review sums up basic GxE findings in mood disorders, schizophrenia, anxiety disorders, substance addictions and other psychopathological phenomena. A pioneering work in this field was done by Caspi et al. about ten years ago. Their revelations were related to stressful life events and the serotonin transporter gene inducing depression and suicidal behavior, as well as monoaminoxidase A gene polymorphism and antisocial behavior of boys who had been abused. In the discussion section, we mention recent problems in the GxE research in psychiatry, e.g. how to exactly measure the influence of environment or the mental disorder itself, which is sometimes divided into individual subtypes. Some published critical opinions suggest that so far presented positive findings are mostly „false positive“ ones. That is why we mention several measures how to prevent this in future research. It is necessary to rationalize a sample size using statistical methods, choose genes proper for research based on the findings of genome-wide association studies, assess the influence of environment in a prospecti-

spektivně a dobře je kvantifikovat, hledat souvislosti mezi mnoha geny a mnoha faktory prostředí současně, provádět metaanalýzy publikovaných sdělení a zejména sjednotit metodiku GxE studií v psychiatrii. Nadále však má smysl hledat interakce genů a prostředí v psychiatrii jakožto příčiny duševních poruch. To může v budoucnu vést k jejich kauzální léčbě, prevenci a destigmatizaci.

**Klíčová slova:** duševní poruchy, geny, interakce, prostředí, příčiny.

ve and quantitative way, look for interactions among many genes and many environmental factors simultaneously, meta-analyze published results, and last but not least, unify methods of GxE research in psychiatry. Looking for gene-environment interactions in psychiatry may lead to causal treatment of mental disorders, their prevention, and de-stigmatization in the future.

**Key words:** mental disorders, genes, interactions, environment, causes.

## ÚVOD

Příčiny duševních poruch jsou obvykle komplexní. Například na etiopatogenezi demence u Alzheimerovy choroby se podílejí faktory genetické a epigenetické (metylace DNA, acetylace histonů), vlivy prostředí (těžké kovy, toxiny, kouření cigaret, užívání statinů, dieta, cvičení), demografické proměnné (věk, pohlaví), rozvoj cholinergního deficitu, tvorba patologických proteinů, mitochondriální dysfunkce, zánětlivé faktory, volné kyslíkové radikály a neuronální apoptóza.<sup>1</sup> Co se týče schizofrenie, zde mají opět význam vlivy genetické (bodové polymorfismy a mikrodelece/mikroduplikace DNA) a epigenetické, stejně tak jako četné faktory prostředí a další proměnné (věk otce, infekce těhotné matky budoucího nemocného, porodní komplikace, zneužívání v dětství, vyrůstání v městském prostředí, emigrace, zneužívání kanabinoidů, úraz hlavy či stresující životní události).<sup>2</sup> Jen vzácně je příčina duševní nemoci jednoduchá, například monogenní podmíněnost Huntingtonovy choroby s následným rozvojem demence.<sup>3</sup>

Prakticky vždy je více či méně významný genetický podklad duševní poruchy. Míru vlivu genetických faktorů na přítomnost či nepřítomnost duševního onemocnění odráží tzv. Holzingerův index (heritabilita; dědivost).<sup>4</sup> Jedná se o zlomek, kdy v čitateli je uveden rozdíl konkordance (míry shodného výskytu) u jednovaječných oproti dvojevaječným dvojčatům, ve jmenovateli pak míra shodného výskytu u dvojevaječných dvojčat, odečtená od hodnoty 100. Duševní porucha, která by byla podmíněna výhradně geneticky, by dosahovala konkordance 100 % u dvojčat jednovaječných oproti 50 % u dvojčat dvojevaječných. Po dosazení těchto čísel do uvedeného vzorce by he-

ritabilita byla rovna jedné. Míra heritability u jednotlivých významných skupin duševních poruch je uvedena v tab. 1.

## MOŽNOSTI VZTAHŮ MEZI GENY A PROSTŘEDÍM

Jak je vidět z výše uvedeného, geny samy o sobě nestačí k tomu, aby duševní poruchu vyvolaly. Zájem vědců se tedy logicky přesunul na problematiku interakce genů a zevního prostředí při rozvoji duševní nemoci. Podrobně tuto otázku zpracovali např. Rutter et al.<sup>5</sup> V úvahu připadají následující možnosti:

Tab. 1. Heritabilita u jednotlivých významných skupin duševních poruch<sup>4</sup>

Skupina duševních poruch	Heritabilita
Demence	0,4–0,7
Závislosti na návykových látkách	0,4–0,6
Schizofrenie	0,6–0,8
Poruchy nálady	0,4–0,6
Neurotické a úzkostné poruchy	0,2–0,4
Mentální anorexie	0,5–0,7
Poruchy osobnosti	0,3–0,5
Mentální retardace	0,7–0,8

Poznámka: Pokud by duševní porucha byla podmíněna výhradně geneticky a faktory prostředí by neměly vliv žádný, heritabilita by byla rovna jedné.

a) Korelace genů a prostředí (rGE) – genetické vlivy určují, zda je subjekt danému zevnímu prostředí vystaven. Opět je zde několik možností:

**Korelace pasivní** – vliv prostředí na daný subjekt je geneticky podmíněn, nezávisí však na jednání tohoto subjektu. Příkladem může být fyzické týrání dítěte otcem s explozivními rysy osobnosti, geneticky danými. Dítě je bití vystaveno více méně bez ohledu na své chování.

**Korelace aktivní** – dítě si vybírá, zda volný čas bude trávit kouřením v partě kamarádů, či sportovní aktivitou. Jeho volba je částečně podmíněna geneticky.

**Korelace evokativní** – dítě svým chováním vyvolá reakci prostředí, například napadne spolužáka, kdy lze očekávat, že tento se bude bránit a rovněž dítě udeří. Chování dítěte-útočnicka je také částečně geneticky podmíněno.

b) Interakce genů a prostředí (GxE) – genetické faktory určují, nakolik je subjekt náchylný k reakci na daný vliv zevního prostředí (například nakolik je dítě stresováno hádkami rodičů; nakolik je voják náchylný k rozvoji posttraumatické stresové poruchy po závažném ohrožení svého života při bojové činnosti).

Dle Nugentové jsou možné čtyři modely geneticky určené náchylnosti:<sup>6</sup>

**Genetická odolnost** – zevní prostředí nemá vliv žádný, ať je jeho působení jakkoliv výrazné.

**Genetická neutralita** – čím výrazněji zevní prostředí působí, tím vyšší má vliv na daný subjekt, toto probíhá zcela rovnoměrně.

**Genetická zranitelnost** – opět efekt účinku zevního prostředí odpovídá míře jeho působení, závislost účinku na vlivu prostředí však není zcela rovnoměrná, k závažnému vlivu na subjekt dochází již při malém působení daného faktoru zevního prostředí.

**Genetické poškození** – daný faktor zevního prostředí má vždy závažný vliv na subjekt, ať je jeho působení malé, střední či vysoké.

V následujícím textu budou zmíněny poznatky některých významných studií, týkajících se interakcí genů a prostředí při rozvoji duševních poruch. Vzhledem k omezeným možnostem tohoto přehledového článku je výběr uvedených studií ilustrační, nikoliv vyčerpávající.

## Poruchy nálady

Snad největšího věhlasu u odborné veřejnosti dosáhla průkopnická práce Caspiho et al., týkající se vlivu polymorfismu genu serotoninového transportéru na rozvoj deprese a sebevražedného jednání po nepříznivých životních událostech.<sup>7</sup> Do studie bylo zavzato 847 jedinců bílé rasy na Novém Zélandu, kdy všichni byli narozeni v roce 1970. Proběhla genotypizace genu pro serotoninový transportér (5-HTT) na pozici 17q11.2 (homozygoti pro krátkou alelu 17 %, heterozygoti 52 %, homozygoti pro dlouhou alelu 31 %). Rovněž byl hodnocen výskyt stresujících životních událostí, deprese a sebevražedného jednání po dobu 26 let života. Za stresující životní události byly považovány například nezaměstnanost, finanční problémy, neodpovídající způsob bydlení, zdravotní problémy či problémy vztahové. Pravděpodobnost rozvoje depresivní epizody po čtyřech a více stresujících událostech dosáhla

17 % u homozygotů pro dlouhou alelu, avšak 33 % u heterozygotů a 43 % u homozygotů pro alelu krátkou ( $P = 0,02$ ). Pravděpodobnost sebevražedného jednání činila 4 % u homozygotů pro dlouhou alelu oproti 11 % u homozygotů pro alelu krátkou ( $P < 0,05$ ). Krátká alela genu pro serotoninový transportér tedy predisponuje jak k depresi, tak sebevražednému jednání. Vysvětlením může být dysfunkce serotoninového systému v mozku při její přítomnosti, konkrétně zvýšená reakce na stres.

Souhrnnou práci týkající se interakce genů a prostředí při rozvoji deprese u mladých lidí do 26 let věku publikovali Dunn et al.<sup>8</sup> Na uvedené téma našli dvacet uveřejněných studií. Z tohoto počtu šestnáct prací zjistilo alespoň jednu významnou asociaci. Bohužel však byla přítomna široká variabilita použitých metod a hodnocených proměnných. Týkala se zejména stanovování vlivů zevního prostředí – které vlivy a jakým způsobem byly hodnoceny. Většina studií byla retrospektivních. Co se týče zkoumaných genů, ty měly vztah zejména k serotoninergní neurotransmisí (5-HTT, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C), dopaminu (DRD2) nebo dalším faktorům (MAOA, TPH1, SLC6A3, BDNF). V úvahy byly brány například tyto faktory prostředí – násilí, hádky v rodině, rozvod rodičů, zneužívání v dětství, deprese matky, její hostilita vůči dítěti, nezaměstnanost rodičů a další stresující životní události. Vzhledem k nehomogenitě provedení jednotlivých studií nelze činit jednoznačné závěry. Jedinou výjimkou by mohl být nepříznivý vliv krátké alely v rámci polymorfismu genu pro serotoninový transportér, kdy tento prokázalo třináct z patnácti studií, týkajících se genu 5-HTT. Obecně bylo zjištěno, že vliv prostředí je pro rozvoj deprese u mladých lidí významnější než faktory genetické.

## Schizofrenie

Pokud jde o hledání genů podmiňujících rozvoj schizofrenie, zde mají v současnosti velký význam celogenomové asociační studie (genome-wide association studies; GWAS). Ty vycházejí z jednoduchého předpokladu: Pokud geneticky vyšetříme velký soubor nemocných se schizofrenií spolu s velkým souborem zdravých dobrovolníků a tyto dvě skupiny osob se budou navzájem geneticky lišit, lze předpokládat, že nalezené rozdíly v polymorfismech DNA jsou zodpovědné za rozvoj schizofrenie. Je běžnou praxí takto vyšetřovat tisíce pacientů a tisíce členů kontrolního souboru, objevují se však již studie s desetitisíci vyšetřených subjektů. Na základě konvence se za GWAS považuje taková práce, kde je vyšetřováno nejméně půl milionu bodových polymorfismů DNA (SNPs) u jedné osoby, běžně však již je vyšetřováno několik milionů SNPs. Takto rostou nároky na statistickou průkaznost zjištěných výsledků, zde musí platit, že  $P < 10^{-8}$ . Jednotlivé provedené GWAS, včetně studií schizofrenie ( $N = 26$ ), je možno vyhledat pomocí webové stránky <http://www.genome.gov/gwastudies/>. GWAS mají tu výhodu, že nemusíme znát etiopatogenezi zkoumaného onemocnění, ani předem formulovat jakoukoliv hypotézu. Nevýhodou však je vysoký potřebný počet pacientů a členů kontrolního souboru, jakož i náklady na všechna genetická vyšetření. Výsledek GWAS nám nic neřekne o patogenezi daného onemocnění. Další problém je, že schizofrenie je

klinicky (a tedy zřejmě i etiopatogeneticky) značně heterogenní onemocnění, jednotlivé GWAS u schizofrenie tedy nutně nemusejí zkoumat stejnou klinickou problematiku. Jejich výsledky pak jsou obtížně srovnatelné. Pomocí studií GWAS již bylo zjištěno více než 70 genů, které by se mohly podílet na rozvoji schizofrenie. Patří k nim například geny LRRF1P1, EFHD1, PTPN21, AMBRA1, DOCK4, CEACAM21, RELN, PRODH, MSRA, ELAVL2, NOTCH4, ANK3, TCF4, PTBP2, NRG1, VRRK2, PAM, TLR4, ZNF804A, SHISA9, NRG1, AGL1, PDC, PTGS2, AGTRAP, LNX2, FTHL8, AFF2, CCDC60, CSF2RA či IL-3RA. Uvedené geny lze rozdělit na tři podskupiny: a) geny mající vztah k vývoji nervové tkáně a neuroplasticitě; b) geny vztahující se k imunologii; c) geny významné v neuroendokrinologii. Dostí velká je však také skupina genů, o kterých vůbec netušíme, jaký vztah ke schizofrenii by mohly mít. Podrobněji problematiku současných nálezů GWAS u schizofrenie zmiňujeme v jiné práci.<sup>9</sup>

Poznatky o interakcích genů a prostředí v etiopatogenezi schizofrenie, kdy v úvahu byly brány právě genetické výsledky studií GWAS, přehledně shrnuli Van Winkel a spolupracovníci.<sup>2</sup> Tito autoři citují 75 prací k uvedenému tématu. Zevní faktory, které byly uvažovány v GxE studiích u schizofrenie, zahrnují například komplikace těhotenství matky, prenatální infekci matky, věk otce dítěte, prenatální expozici olovu, kvalitu výchovného prostředí, zanedbávání nebo zneužívání v dětství, urbánní faktory, zneužívání kanabinoidů, migraci, stresující životní události, traumatické poranění mozku, sociální deprivaci a v neposlední řadě malé, avšak nakumulované stresory běžného života. Výsledky však nejsou nijak povzbuzující. Snad byl nalezen vztah genotypu enzymu COMT (katechol-O-metyltransferázy; konkrétně přítomnosti jeho valinové alely) a abúzu kanabinoidů ke schizofrenii, nikoliv však jednoznačně. Zneužívání kanabinoidů má samo o sobě větší vliv na budoucí rozvoj schizofrenie než genotyp COMT. Jako problém autoři uvedeného souhrnu uvádějí opět klinickou a etiopatogenetickou (mimo jiné zřejmě genetickou) heterogenitu schizofrenie.

## Úzkostné poruchy

Autoři této přehledové práce nenalezli v počítačové databázi PubMed žádný souhrnný článek, který by se týkal problematiky interakce genů a prostředí při vzniku úzkostných poruch (klíčová slova „gene AND environment AND interaction AND anxiety AND review“; 28. dubna 2013).<sup>10</sup> Souhrnně se GxE při vzniku úzkostné a depresivní symptomatiky jako jediní zabývali Nugentová et al.<sup>6</sup> Nalezené studie byly zaměřeny především na genetickou problematiku serotoninergní neurotransmise (N = 27), zejména na gen pro serotoninový transportér (N = 21, z toho pozitivní studie N = 15). Několik dalších prací se pak týkalo genů 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, TPH1, TPH2 a MAOA. V rámci moderního výzkumu jsou dále vyšetřovány geny ve vztahu k funkci osy hypotalamus – hypofýza – nadledvina (N = 8; zejména geny CRH receptoru 1 a receptoru glukokortikoidů) a neurotrofním faktorům (především BDNF). Ojedinele jsou zkoumány geny ve vztahu k dopaminu (DRD2, DAT, COMT), GABA (GABRA2) či glutamátu. Pokud jde o hodnocení stresu, je

brán v úvahu hlavně ten, který působí na postiženou osobu již v dětství. Ke stresovým faktorům patří například válka, přírodní katastrofy, zneužívání dítěte fyzické nebo sexuální, zanedbávání, deprese matky, rozvod rodičů, smrt rodiče, nevhodný způsob výchovy, chudoba rodiny a stále kritizování dítěte. Byla však shledána velká variabilita studií v tom, jak tento stres hodnotí. Někde byla hodnocena délka trvání, frekvence a načasování stresoru, jinde nikoliv. Některé studie ignorují vliv pohlaví, dívky jsou však k této GxE při vzniku úzkosti a deprese náchylnější, jak vyplývá z klinického pohledu. Autoři uzavírají, že efekt časného stresu v souhrně s genetickými faktory na budoucí úzkost a depresi postižené osoby zřejmě přítomen bude, je však třeba sjednotit metodiku studií.

Přehled stresorů významných při rozvoji panické poruchy podali Klauke et al.<sup>11</sup> Správně přitom poukázali na skutečnost, že „kandidátní geny“ jsou ve výzkumu typu GxE obvykle dobře vybrány a definovány, zatímco „kandidátní stresory“ jsou uváděny nekonzistentně či nepřesně. Zdůraznili, že význam mohou mít jak stresory kumulativní, tak jedinečné a specifické. Ke stresorům vyvolávajícím panickou poruchu patří zejména situace ohrožení, interpersonální konflikty, zdravotní problémy, zneužívání či zanedbávání v dětství nebo ztráta blízké osoby. Autoři poukázali na určitý „přesah“ zevních stresorů významných jak u panické poruchy, tak jiných úzkostných poruch či depresivní epizody. Některé zevní faktory mohou být kauzální, jiné spíše jen modulující klinický obraz. Vliv genů je u úzkostných poruch včetně panické poruchy zprostředkován osobností nemocného s povahovými vlastnostmi, jako jsou precitlivělost nebo neuroticismus.

## Závislost na návykových látkách

Jako příklad jedné z prvních GxE studií závislosti na alkoholu lze uvést práci Schellekens et al.<sup>12</sup> Do tohoto šetření vstoupilo 110 mužů závislých na alkoholu, aktuálně abstinujících, a 99 duševně zdravých mužů v Nizozemsku. Vyšetřovány byly polymorfismy genů COMT (katechol-O-metyltransferáza) a DRD2/ANKK1 (dopaminový receptor D2/protein kináza PKK2), jelikož ty dle jiných studií významně ovlivňují citlivost subjektu k zevnímu stresu a rozvoj závislosti na alkoholu. Současně byly ze strany pacientů a zdravých dobrovolníků zpětně hodnoceny nepříznivé zážitky v dětství pomocí tří dotazníků. Ukázalo se, že budoucí etylici měli nepříznivých zážitků v dětství významně více ( $P < 0,001$ ). Významná interakce genů a prostředí byla prokázána u genu COMT ( $P = 0,036$ ), nikoliv u genu DRD2/ANKK1. Vysvětlením může být skutečnost, že katechol-O-metyltransferáza moduluje citlivost ke stresu v dětství. Konkrétně alela Met vede k nižší činnosti enzymu a tím k vyšší hladině dopaminu v prefrontální oblasti mozku, obdobně jako vliv stresových faktorů zvyšuje hladinu dopaminu tamtéž. Dopaminergní neurotransmise je poté nadměrná a následně nepříznivě modifikuje mezolimbický systém dopaminergní biologické odměny. V konečném důsledku může být zvýšené požívání alkoholu kompenzací nadměrně prožívaného stresu. Význam však mají také další faktory – například nakolik rodiče dohlížejí, aby jejich dítě alkohol nepoživalo, či regulace pití alkoholu v dané společnosti.

Přehledový článek o GxE interakcích v rozvoji alkoholismu a drogových závislostí publikovala Enochová.<sup>13</sup> U závislostí na návykových látkách mají geny a faktory prostředí význam zhruba stejný. Geny, které by mohly mít v této souvislosti význam, jsou například PER1, KCNJ6, CRHR1, FKBP5, CRHBP, SLC6A4, MAOA, COMT nebo GABRA2. V obecné rovině je důležité, nakolik ovlivňují senzitivitu subjektu k zevnímu stresu (zejména např. geny PER1, KCNJ6 nebo CRHR1 vykazují tento vliv výrazným způsobem). Neméně významné je, zda tyto geny predisponují k rozvoji úzkosti (SLC6A4, MAOA, COMT). Z faktorů zevního prostředí jsou podstatné například zneužívání dítěte, ať již sexuální, fyzické či emocionální, nebo naopak zanedbávání dítěte. Nepříznivý vliv mohou mít také některé zážitky v dospělosti, například fyzické napadení či znásilnění. Autorka uzavírá, že interakce genů a prostředí zřejmě mají význam při rozvoji závislosti na návykových látkách. Ke zpřesnění těchto poznatků je však zapotřebí provádět studie longitudinální již od dětství zkoumaných osob a také celoživotní stres hodnotit kumulativně.

## Poruchy osobnosti

Jako ilustraci skutečnosti, že ani poruchy osobnosti nezůstávají stranou při výzkumu GxE interakcí v psychiatrii, lze uvést přehledovou práci Carpentera et al.,<sup>14</sup> která se týká hraniční poruchy osobnosti. Impulzivitou se doposud zabývalo jen pět studií. Ty byly centrovány zejména na gen DRD4 (dopaminový receptor D4) a jeho VNTR polymorfismus (počet opakování určitého úseku DNA). Hodnoceny byly různé nepříznivé vlivy zevního prostředí (abúzus alkoholu rodičů, nízký socioekonomický status rodiny, stresující životní události). V případě emoční přecitlivělosti byly doposud publikovány jen tři studie. Jejich autoři se zaměřili zejména na gen serotoninového transportéru, ze zevních faktorů na vliv šikany, kritizování subjektu matkou v dětství a emoční zneužívání. Pokud jde o suicidální jednání u hraniční poruchy osobnosti, zde jsou studie zatím jen dvě (geny BDNF a CRHR1). Také zde se považuje za významné zneužívání v dětství. Čtyři studie byly cíleny na vztek a agresivitu. Studovány byly geny DRD4, 5-HTT, MAOA, COMT, různých 5-HT receptorů a BDNF, současně psychotraumatizace v dětství v různé podobě. Jen dvě studie hodnotily hraniční poruchu osobnosti jako celek. Byly do nich zahrnuty geny 5-HTT, BDNF, COMT a TPH1. Jako nepříznivé faktory prostředí byly hodnoceny zneužívání dítěte, znásilnění, rozvod rodičů nebo fyzické napadení dítěte. Carpenter et al. uvedli, že téměř všechny studie mají nějaký metodologický či statistický problém. Může to být například nedostatečný počet jedinců v souboru, hodnocení odlišných proměnných či nikoliv náhodné vystavení zevním proměnným (tj. přítomnost rGE). Jedinci s vyšším rizikem hraniční poruchy osobnosti současně mají vyšší riziko vystavení těm vlivům prostředí, které rozvoj uvedené duševní poruchy podporují. Dosavadní studie také nebyly replikovány. Přestože jednotlivé studie interakci genů a prostředí při rozvoji hraniční poruchy osobnosti obvykle našly, vzhledem k jejich nedostatkům a nepřítomnosti replikací zatím nejsou přesvědčivé důkazy o GxE vlivu na vznik uvedené poruchy osobnosti.

## Poruchy příjmu jídla

Význam nepříznivých životních událostí a polymorfismu genu pro serotoninový transportér při rozvoji poruch příjmu jídla hodnotili u 239 dívek mladších 18 let v Estonsku Akkermannová et al.<sup>15</sup> Uvedený gen byl vybrán, jelikož nositelé jeho krátké alely jsou senzitivnější k zevnímu stresu, kdy nastává serotoninergní dysregulace. Tito jedinci mají výraznější a déle trvající sekreci kortizolu oproti homozygotům pro alelu dlouhou. Ukázalo se, že genotyp 5-HTT moderoval vliv nepříznivých událostí na záchvatovitě přejídání se a patologické hubnutí (konkrétně přítomnost krátké alely;  $P = 0,04$ ). Z vlivů zevního prostředí zde bylo nejzřejmější sexuální zneužívání dívky v minulosti. Lze však předpokládat, že i jiné geny budou mít vliv na rozvoj poruch příjmu potravy, vhodný je tudíž další výzkum popsane problematiky.

## Protispolečenské jednání

Uvedený ilustrativní výčet rozmanitých GxE studií v psychiatrii by nebyl úplný, kdyby alespoň stručně nebyla zmíněna průkopnická práce Caspiho et al., týkající se protispolečenského jednání zneužívaných dětí.<sup>16</sup> Již dříve byl v této souvislosti zkoumán gen MAOA (monoaminoxidáza typu A), bez zahrnutí vlivu prostředí, ale výsledky různých studií nebyly průkazné. Autoři sledovali 442 zneužívaných chlapců na Novém Zélandu. Vyšetřovali polymorfismus VNTR promotoru genu MAOA, kdy tento polymorfismus ovlivňuje expresi genu, tj. tvorbu bílkoviny příslušného enzymu. MAOA má význam v metabolizaci katecholaminů centrálního nervového systému. Hodnoceno bylo protispolečenské jednání těchto osob v dospělosti dle klasifikace DSM-IV či záznamů násilné trestné činnosti. Při nedostatečné expresi genu MAOA, která navozuje vyšší citlivost k projevům zevního stresu, bylo protispolečenské jednání přítomno více než při expresi genu dostatečné ( $P = 0,01$ ). Autoři uvedli, že v daném kontextu je třeba zkoumat také další geny ovlivňující citlivost osy hypotalamus – hypofýza – nadledvina na zevní stresové faktory.

## DISKUSE

Při výzkumu interakcí genů a prostředí u duševních poruch vystává celá řada problémů. Nejasnosti panují v tom, jak měřit vlivy prostředí. Často se užívá hodnocení retrospektivní, to však bývá subjektivně zkreslené, nepřesné. Není také zřejmé, jakou metodu přitom použít – rozhovor, dotazník, nebo údaje od jiné osoby, např. rodiče pacienta? Pokud jde o klasifikaci vlivů prostředí, je možno je započítat každý zvlášť či souhrnně, dichotomicky nebo kvantitativně. Při hodnocení kvantitativním, které je vhodnější, nejsou však zatím zavedeny žádné standardizované škály. Význam má ale také věk, ve kterém faktory prostředí působí (tzv. timing). Obecně platí, že dospělý člověk se s nepříznivými životními situacemi dokáže vypořádat lépe než dítě. Co se týče hodnocení fenotypu (vlastní duševní poruchy), ani zde není shoda. Měřit jej jen jako diagnózu, která je či není přítomna, nebo kvantitativně dle škál? Věc je dále komplikována skutečností, že řada duševních poruch má různé pod-

typy, např. schizofrenie, demence u Alzheimerovy choroby nebo posttraumatická stresová porucha. Ty se pak navzájem etiopatogeneticky více či méně odlišují.

Kritické zhodnocení prvních deseti let výzkumu interakcí genů a prostředí u duševních poruch provedli Duncan a Keller.<sup>17</sup> Tito vědci analyzovali všechny 103 publikované GxE studie v psychiatrii z období let 2000 až 2009. Zjistili, že při první publikaci náleží o dané interakci byl její význam prokázán v 96 procentech případů. Při replikaci těchto prací však byly pozitivní nálezy přítomny již jen u 27 procent případů. Dále bylo shledáno, že u replikací pozitivních byly hodnoceny významně menší soubory než u replikací negativních. To svědčí o systémové chybě (publication bias) u prvních i replikujících studií – neprávem jsou při publikacích upřednostňovány nálezy pozitivní. Kromě toho se ukázalo, že téměř všechny studie, první i replikační, měly nedostatečnou statistickou sílu. Práce Duncana a Kellera končí neradostným konstatováním, že „většina nebo všechny pozitivní nálezy interakcí genů a prostředí v psychiatrii představují chybu prvního typu (tj. výsledek falešně pozitivní)“.

Aby tomu tak nebylo, pro další GxE výzkum v psychiatrii je doporučována řada opatření:<sup>2,5,8,17</sup>

- studovat soubory dostatečně velké, jejich velikost odvodnit pomocí power analysis,
- zkoumat zvlášť muže a ženy, rovněž jednotlivá etnika,
- kromě celkové populace provádět také studie s dvojčaty a rodinami nemocných,
- vhodné geny k výzkumu vybírat na základě studií GWAS,

- upřednostňovat studie prospektivní,
- u zevních faktorů hodnotit jejich závažnost, celkovou dobu trvání a frekvenci, s jakou působily, rovněž věk subjektu při jejich působení, toto zaznamenávat kvantitativně,
- hodnotit také faktory prostředí protektivní (např. dobré sociální zázemí), nejen škodlivé
- výslednou psychopatologii rovněž hodnotit kvantitativně, dle škál,
- provádět studie typu GEWIS (Gene-Environment Wide Interaction Studies) – tj. hledat souvislosti mezi mnoha geny a mnoha faktory prostředí současně (zde se ovšem naráží na statistický problém mnohočetného testování, které je nutno korigovat),
- statisticky identifikovat a neutralizovat vliv rGE, tj. vliv ne-náhodného vystavení daného subjektu zevním faktorům,
- souhrnně analyzovat soubory z více studií, pokud jsou data homogenní,
- spolupracovat s genetiky, epidemiology, radiology a statistiky,
- věnovat pozornost také mechanismům epigenetickým,
- a v neposlední řadě sjednotit metodiku GxE studií.

## ZÁVĚR

Přes veškeré uvedené nedostatky a metodologické obtíže má smysl hledat interakce genů a prostředí v psychiatrii jakožto příčiny duševních poruch. Je to cesta, jak v budoucnu umožnit kauzální léčbu našich nemocných, prevenci jejich obtíží a destigmatizaci.

## LITERATURA

1. Candore G, Balistreri CR, Grimaldi MP et al. Polymorphisms of pro-inflammatory genes and Alzheimer's disease risk: a pharmacogenomic approach. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 67–75.
2. Van Winkel R, Esquivel G, Kenis G et al. Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. *CNS Neurosci Ther* 2010; 16: e185–192.
3. Banez-Coronel M, Porta S, Kagerbauer B et al. A pathogenic mechanism in Huntington's disease involves small CAG-repeated RNAs with neurotoxic activity. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002481.
4. Nurnberger JI, Berrettini W. *Psychiatric Genetics*. London: Chapman & Hall Medical; 1998: 164.
5. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 226–261.
6. Nugent NR, Tyrka AR, Carpenter LL, Price LH. Gene-environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders. *Psychopharmacology* 2011; 214: 175–196.
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301: 386–389.
8. Dunn EC, Uddin M, Subramanian SV et al. Research Review: Gene-environment interaction research in youth depression – a systematic review with recommendations for future research. *J Child Psychol Psychiatry* 2011; 52: 1223–1238.
9. Hosák L, Šilhán P, Hosáková J. Genome-Wide Association Studies in Schizophrenia, and Potential Etiological and Functional Implications of Their Results. *Acta Medica* 2012; 55: 3–11.
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
11. Klauke B, Deckert J, Reif A, Pauli P, Domschke K. Life events in panic disorder-an update on „candidate stressors“. *Depress Anxiety* 2010; 27: 716–730.
12. Schellekens AFA, Franke B, Ellenbroek B et al. COMT Val158Met modulates the effect of childhood adverse experiences on the risk of alcohol dependence. *Addict Biol* 2013; 18: 344–356.
13. Enoch MA. The Influence of Gene-Environment Interactions on the Development of Alcoholism and Drug Dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14: 150–158.
14. Carpenter RW, Tomko RL, Trull TJ, Boomsma DI. Gene-Environment Studies and Borderline Personality Disorder: A Review. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15: 336.
15. Akkermann K, Kaasik K, Kiive E et al. The impact of adverse life events and the serotonin transporter gene promoter polymorphism on the development of eating disorder symptoms. *J Psychiat Res* 2012; 46: 38–43.
16. Caspi A, McClay J, Moffitt TE et al. Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children. *Science* 2002; 297: 851–854.
17. Duncan LE, Keller MC. A Critical Review of the First 10 Years of Candidate Gene-by-Environment Interaction Research in Psychiatry. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1041–1049.