

Genetika úzkostných poruch

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Petr Šilhán¹, Mgr. Jiřina Hosáková³

¹Katedra interních oborů, Ostravská univerzita v Ostravě, LF a Oddělení psychiatrické, FN Ostrava

²Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

³Ústav ošetřovatelství, Slezská univerzita v Opavě, Fakulta veřejných politik v Opavě

Podíl genetických faktorů na rozvoji úzkostných poruch je nejnižší ze všech skupin psychiatrických onemocnění – pouze 20 až 40%. Rozhodující vliv mají faktory prostředí, zejména psychotraumatizující. Přestože řada genetických asociačních studií již u úzkostných poruch provedena byla, jejich výsledky jsou typicky negativní, nekonzistentní či nereplikované. Prakticky žádný gen není zatím možno označit za kauzální v etiopatogenezi úzkostných poruch. V budoucnu však lze zásadně nové poznatky získat pomocí celogenomových asociačních studií a genetickým výzkumem endofenotypů. Pomohou nám při vývoji nových biologických léčebných postupů úzkostných poruch.

Klíčová slova: úzkostné poruchy, genetika, celogenomové asociační studie, endofenotyp.

Genetics of anxiety disorders

Heritability of anxiety disorders is the least of all psychiatric diseases – only 20 to 40%. Environmental factors, especially the psychotraumatizing ones, are deciding. Although series of genetic association studies in anxiety disorders have already been performed, their results are typically negative, inconsistent, or non-replicated. On the present day, practically no gene can be considered as a causative one in the etiopathogenesis of anxiety disorders. A basically new knowledge can be attained by whole-genome association studies and genetic analyses of endophenotypes in the future. It will be useful in our finding of modern biological therapies in anxiety disorders.

Key words: anxiety disorders, genetics, whole-genome association studies, endophenotype.

Psychiatr. praxi 2013; 14(1): 7–9

Úvod

O tom, jak velký vliv mají genetické faktory oproti vlivům prostředí na rozvoj určité nemoci, nás informuje tzv. heritabilita (dědivost). Lze ji počítat například jako podíl shodného výskytu dané nemoci u jednovaječných oproti dvojvaječným dvojčatům v čitateli a čísla 100 zmenšeného o shodný výskyt nemoci u dvojvaječných dvojčat ve jmenovateli. Pokud by byla určitá nemoc podmíněna výhradně geneticky, heritabilita by dosáhla hodnoty 1. Z duševních poruch je heritabilita nejvyšší u schizofrenie, dle různých studií se pohybuje v rozmezí 0,6 až 0,8. O něco menší je genetický vliv u závislosti na návykových látkách nebo deprese, zde heritabilita bývá uváděna 0,4 až 0,6. Oproti tomu nejnižší heritabilitu v oboru psychiatrie mají úzkostné poruchy, tj. 0,2 až 0,4 (1). Přesto má smysl se genetickými příčinami úzkostných poruch zabývat, jelikož nás mohou nasměrovat ke zlepšení zejména farmakologických léčebných postupů. Tento přehledový článek si klade za cíl stručně shrnout stěžejní problematiku genetiky úzkostných poruch.

Posttraumatická stresová porucha

Údaje o posttraumatické stresové poruše (PTSD) přehledně zpracovali Cornelis a spoluautoři (2). Riziko rozvoje PTSD po psychotraumatizující události je uváděno v širokém rozmezí 2 až 50%. Není však dobře známo, proč

se posttraumatická stresová porucha rozvine pouze u někoho. Zde mohou hrát roli i faktory genetické. Heritabilita PTSD dosahuje hodnot 0,3 až 0,4. Genetických asociačních studií PTSD bylo zatím provedeno třicet. Zkoumány byly geny DRD2, DRD4, DAT, 5-HTT, 5-HT2A, FKBP5, BDNF, NPY, GCCR, DBH, CNR1, GABRA2, COMT, APOE a RGS2. Jak je patrné, jde zejména o geny dopaminových a serotoninových receptorů, dopaminového a serotoninového transportéru, rovněž o geny neurotrofních látek, geny související s noradrenergí neurotransmisí a osou hypotalamus-hypofýza-nadledvina. Konzistentních výsledků však zatím dosaženo nebylo – žádný gen či jeho polymorfismus nelze označit jako zodpovědný za rozvoj PTSD. Výsledky studií jsou ovlivněny například tím, jak byly příznaky hodnoceny, tj. zda pacienti byli vyšetřováni výzkumníkem, nebo uváděli své potíže samostatně do dotazníku. Také je rozdíl, zda psychopatologie byla hodnocena dichotomicky (PTSD přítomna nebo nepřítomna) oproti hodnocení kvantitativnímu (nakolik přesně byly jednotlivé příznaky vyjádřeny). Ukazuje se, že genetické vlivy ovlivňující vznik PTSD jsou jiné, než genetické faktory indukující chronicitu onemocnění. Jednotlivé podtypy PTSD se od sebe liší, například mírou výskytu reminiscencí, a jejich genetický podklad tedy také může být odlišný.

Zásadní roli v rozvoji posttraumatické stresové poruchy má příslušné psychotrauma. To

přitom může být velmi heterogenní, také záleží na jeho časování a intenzitě. K rozvoji PTSD v dospělosti senzitivizuje daného jedince již případná psychotraumatizace v dětství. Kromě stresoru má význam rovněž socioekonomický status jedince a celkové sociální prostředí, například prosperita dané společnosti, nezaměstnanost nebo kriminalita. Uvedené faktory se přitom mění. Co je psychotraumatem dnes, nemusí již být psychotraumatem za dva roky, i když se jedná o stejnou událost a stejného člověka. Jako řešení současné neuspokojivé situace našeho poznání doporučuje Cornelis provádění celogenomových asociačních studií (genome-wide association studies, GWAS) u posttraumatické stresové poruchy. V rámci GWAS jsme již dnes schopni vyšetřovat milióny bodových polymorfizmů (single nucleotide polymorphism, SNP) u každého zkoumaného subjektu. Obvykle je geneticky vyšetřována velká skupina lidí s danou nemocí oproti početné skupině zdravých dobrovolníků. Pokud jsou mezi nimi genetické rozdíly, lze usuzovat, že právě ty mohou za rozvoj nebo nepřítomnost příslušné duševní poruchy. V případě PTSD je však nutno srovnávat jedince ze stejné populace po srovnatelném traumatu, zda se porucha vyskytne či nikoliv. Tento postup však redukuje počet osob, které lze do studie zařadit, může tedy vést k falešně negativním výsledkům.

Obsedantně kompulzivní porucha

Zde lze vycházet například ze souhrnného zpracování dané problematiky Paulsem (3). Heritabilita obsedantně kompulzivní poruchy (OCD) bývá uváděna ve výši 0,29. Aby to nebylo tak jednoduché, přibližně 55 % uvedeného genetického podílu je společného pro všechny úzkostné poruchy, a pouze 45 % se týká výhradně OCD. Již bylo publikováno 80 studií na téma genetiky obsedantně kompulzivní poruchy. Většina z nich se zabývá serotoninovým a dopaminovým systémem mozku, případně má vztah ke glutamátu. Typický je nedostatečný počet pacientů v každé studii, málokdy přesahuje 100 jedinců. Žádný z dosažených výsledků nenabyl celogenomové statistické významosti, kdy hodnota p musí být nižší než $5 \cdot 10^{-8}$. Žádný dosavadní pozitivní výsledek nebyl replikován s výjimkou haplotypů genu glutamátového transportéru, tady však se rozsah haplotypů v jednotlivých studiích liší. Již z psychopatologických projevů je známo, že OCD je klinicky (a zřejmě tedy také etiopatogeneticky) různorodá. U některých nemocných převažují příznaky jako kontaminace/umývání, jindy zase symetrie/uspořádávání nebo kontrolování. Význam má také, v jakém věku se OCD rozvine. Obsedantně kompulzivní porucha bývá komorbidní s jinými duševními poruchami, např. s dysmorfofobií (odds ratio 5,4) nebo somatoformní poruchou (odds ratio 3,9). Ideální by bylo geneticky zkoumat tyto podskupiny OCD zvlášť, avšak to opět snižuje počet nemocných ve studii. Věrohodnost výsledků genetického výzkumu je přitom na velikosti souboru významně závislá. Dále se ukazuje, že OCD má zřejmě rodinný (genetický) a sporadický (negenetický) podtyp. Dobrou zprávou je, že genetikou OCD se nyní začala zabývat organizace „The International OCD Foundation Genetics Collaborative“, sdružující 21 výzkumných center z celého světa. To je adekvátní východisko pro celogenomové asociační studie.

Panická porucha

Genetickou problematiku panické poruchy (PD) přehledně zpracovali Na a spoluautoři (4). Její heritabilita bývá uváděna v rozmezí 0,3 až 0,4. PD je geneticky heterogenní a polygenní, stejně jako naprostá většina duševních poruch. Významný vliv zde mají pohlavní rozdíly, genetiká podmíněnost panické poruchy je vyšší u žen než u mužů. Pro rozvoj nemoci jsou zásadní faktory zevního prostředí, a to spíše individuální než sdílené v rodině. U panické poruchy bylo doposud zkoumáno přibližně 350 genů. Patří k nim například COMT, MAOA, 5-HT, D, NA, ADORA2A,

CCK-BR, GABA, NPY, BDNF, angiotenzin a geny endokrinního systému (osa hypothalamus-hypofýza-nadledvina, gonády). Ve většině studií počet nemocných nepřevyšoval 200. Dosavadní výsledky jsou typicky negativní, nekonzistentní či nereplikované. Pouze význam polymorfizmu COMT (katechol-O-metyltransferáza) byl třikrát pozitivně replikován, ovšem stejně tak čtyřikrát popřeh. Ani dvě celogenomové asociační studie PD zatím neodhalily žádný významný gen. Výjimkou může být gen COMT, avšak není jasné, která z alel by mohla rozvoj panické poruchy ovlivňovat. Autoři souhrnu doporučují do budoucna provádět další a rozsáhlejší studie typu GWAS. Přitom je třeba brát v úvahu etnicitu a pohlaví zkoumaných jedinců. Zásadním přínosem však může být genetický výzkum endofenotypů panické poruchy. Endofenotyp je obvykle biologická charakteristika, která se vyskytuje u pacientů s danou nemocí, také u jejich zdravých příbuzných, je celoživotní a relativně jednoduše geneticky podmíněna. Například u schizofrenie jsou za endofenotypy považovány abnormality EEG, anomálie hladkých sledovacích očních pohybů nebo kognitivní poruchy. U panické poruchy by to mohly být osobnostní rysy (introverze, neuroticismus) nebo nálezy při zobrazování mozku (nadměrná aktivita amygdaly). Zapotřebí jsou také farmakogenetické studie u panické poruchy.

Fobie

Touto problematikou se zabývali například Smoller a spoluautoři (5). Heritabilita fobií činí 0,2 až 0,39, z faktorů prostředí jsou opět významnější faktory individuálně prožívané než sdílené. Pomocí dosavadních genetických asociačních studií nebyl nalezen či replikován žádný významný gen pro rozvoj fobie. Některé pozitivní nálezy se jeví spíše jako falešně pozitivní. Význam by snad mohly mít geny COMT, DAT a MAOA, definitivní důkazy však zatím chybí. Doposud nebyla provedena žádná celogenomová asociační studie. Problémem je, že geny pro fobie současně svým významem přesahují do jiných diagnostických kategorií (poruchy nálady, případně psychologické charakteristiky premorbidní osobnosti). Obdobně jako obsedantně kompulzivní porucha, také fobie jsou klinicky různorodé a mají výraznou komorbiditu s jinými duševními poruchami. Toto genetický výzkum komplikuje. Situace však není beznadějná, jako vhodné endofenotypy ke genetickému výzkumu fobií se nabízejí zděděné úzkostné rysy osobnosti nebo nálezy zobrazovacích metod mozku. Některé fobické projevy lze také dobře

modelovat a zkoumat včetně genetiky na pokusných zvířatech.

S výjimkou níže uvedené sociální fobie není zmíněno podrobnější dělení fobických poruch, z hlediska psychiatrické genetiky by to nebylo přínosem, takto podrobně genetický výzkum zatím neprobíhá.

Sociální fobie

Genetickými nálezy specificky u sociální fobie se zabývali například Mathew a Ho (6). Sociální fobie je opět polygenně podmíněna. Velký význam pro její rozvoj mají faktory prostředí, například nadměrná ochrana či naopak odmítání rodiči v dětství. Podstatný je také výskyt neuroticismu u premorbidní osobnosti. Mathew doporučuje, aby výzkum sociální fobie zahrnoval oblast genetickou, radiologickou (funkční zobrazování mozku) a klinickou současně. Jako vhodný endofenotyp se jeví nadměrná aktivace relevantních částí mozku (amygdala, prefrontální kůra, hipokampus, striatum) po anxiogenním podnětu. Byly již zjištěny dva kandidátní geny pro rozvoj sociální fobie – serotoninový transportér 5-HTT (pozitivní: negativní studie = 4:2) a katechol-O-metyltransferáza COMT (3:2). Výzkum jiných genů (DAT, DRD2, DRD3, DRD4, ADRB1, MAOA, TPH1 a DDC) nebyl úspěšný. Fenotypické (a tedy zřejmě také genetické) rozdíly jsou zejména mezi generalizovanou oproti negeneralizované sociální fobii. V budoucnu je vhodné se zaměřit na výzkum genů ve vztahu ke glutamátu.

Ostatní úzkostné poruchy již v článku zmíněny nejsou, jelikož genetických studií je zde ještě méně a jejich praktický přínos není zatím žádný.

Obecné problémy výzkumu genetiky úzkostných poruch

Jak již bylo zmíněno výše, genetický podklad úzkostných poruch je ze všech duševních poruch nejmenší, a tudíž nejhůře zkoumatelný. Genetických studií úzkostných poruch je málo, stejně tak zkoumané soubory jsou nepočtené. Metodiky jednotlivých výzkumů se od sebe liší, což komplikuje srovnatelnost jejich výsledků. Studie zahrnují různá etnika, která nejsou geneticky totožná ani ve zdraví, ani v nemoci. Jsou zřejmě genetické rozdíly mezi užšími podtypy většiny úzkostných poruch. Naše neurobiologické znalosti o úzkostných poruchách jsou malé, nenabízejí tedy dostatečně příslušné kandidátní geny k výzkumu. Kromě klinické rozmanitosti komplikuje nábor homogenních souborů pacientů také častá komorbidita úzkostných poruch s jinými duševními poruchami.

Dále lze s nadsázkou prohlásit, že lidské geny jsou „neukázněné“ a nerespektují hranice, které jsme jim vytvořili v podobě klasifikačních systémů MKN-10 či DSM-IV. Místo toho jeden gen může být významný jak v normě (premorbidní osobnostní rysy duševně zdravého člověka), tak v patologii, a to napříč diagnostickým spektrem (poruchy nálady, úzkostné poruchy, poruchy osobnosti). Jiné geny dodržují alespoň stanovené mantinely, například duševní poruchy skupiny F4 dle klasifikace MKN-10. Zase jiné geny jsou „specializované“ na určité diagnózy, například na obsedantně-kompulzivní poruchu. Konečně další skupiny genů mají vliv jen na určitý podtyp rozvoje některé z diagnóz. Věc dále komplikuje možnost mikroleceí nebo mikroduplikací DNA jako etiologického faktoru úzkostných poruch. Jejich významný vliv už byl prokázán u schizofrenie, dětského autismu nebo mentální retardace. Podmíněnost úzkostných poruch je polygenní

a každý z případných polymorfizmů má sám o sobě jen malý význam.

Závěr

Závěrem lze uvést, že úzkostné poruchy nejsou prioritou současné psychiatrické genetiky. Odhalování jednotlivých jejich genů je však možno chápat jako výzvu, která může napomoci porozumění patofyziologii a vývoji vhodnější biologické léčby u úzkostných nemocných. Budoucnost mají zejména celogenomové asociační studie a výzkum vhodných endofenotypů úzkostných poruch.

Literatura

1. Nurnberger JI, Berrettini W. *Psychiatric Genetics*. London: Chapman and Hall Medical 1998; 164.
2. Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC. Genetics of Post-Traumatic Stress Disorder: Review and Recommendations for Genome-Wide Association Studies. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 313–326.

3. Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 149–163.
4. Na HR, Kang EH, Lee JH, Yu BH. The Genetic Basis of Panic Disorder. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 701–710.
5. Smoller JW, Gardner-Schuster E, Covino J. The Genetic Basis of Panic and Phobic Anxiety Disorders. *Am J Med Genet Part C* 2008; 148C: 118–126.
6. Mathew SJ, Ho S. Etiology and Neurobiology of Social Anxiety Disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 9–13.

Článek doručen redakci: 8. 5. 2012
Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2012

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

