

Genetika anksioznih poremećaja

doc. dr. sc. Lijana Oruč,¹ mr. sc. Lejla Kapur,² Amra Memić, dr. med.,¹ mr. sc. Jasmina Krehić³

¹Psihijatrijska klinika, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

²Laboratorij za humanu genetiku, INGEB

³Institut za kliničku farmakologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu

Klasične genetičke studije ukazuju da i uz nezanemariv udio faktora okoline nasljedna komponenta igra značajnu ulogu u razvoju anksioznih poremećaja. U sferi molekularno-genetičkih istraživanja anksioznih poremećaja dostupni rezultati su još uvijek limitirani, ali razvojem sve modernijih tehnologija i rastom broja uzoraka za očekivati je da će u studijama vezanih gena i asocijacije specifični genetički markeri u budućnosti biti identificirani. Na ovaj način omogućio bi se ne samo napredak u dijagnostičkoj reklasifikaciji i validizaciji pojedinih kategorija anksioznih poremećaja, nego bi se osigurala osnova za optimizaciju terapijskih algoritama prema individualnoj farmakogenetičkoj procjeni

Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP), panični poremećaj (PP) sa i bez agorafobije, socijalni anksiozni poremećaj (SAP), posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) predstavljaju dijagnostičke entitete u klasi anksioznih poremećaja. I uz jasnu dijagnostičku distinkciju između ovih kategorija, često je međusobno preklapanje istih simptoma kao i visok stupanj komorbiditeta. Prevalencija anksioznih poremećaja separatno i u komorbiditetu iznosi između 10 i 25%.¹ Također, koegzistencija depresivnih simptoma s anksioznim, kao i činjenica o efikasnosti antidepressiva kod nekih anksioznih poremećaja, dovodi u pitanje nozološku poziciju depresivnog sindroma s prominentnim obilježjima anksioznosti. Brojna istraživanja neurobiološkog supstrata pokazuju jasnu etiološku heterogenost između pojedinih anksioznih poremećaja.² Stoga je evidentno da suvremeni dijagnostički sustavi omogućavaju samo visoku pouzdanost, ali validnost ovih dijagnoza ostaje upitna.

Već odavno je prepoznata prisutnost familijarne komponente kod anksioznih poremećaja. U posljednje dvije dekade istraživanja su pomjerena s klasičnih epidemiološko-genetičkih studija na molekularno-genetička istraživanja u cilju identifikacije specifičnog susceptibilnog lokusa. Opći je stav u psihijatrijskoj genetici da će detekcija i karakterizacija nasljednih faktora uključenih u patologiju omogućiti egzaktniju reklasifikaciju postojećih psihijatrijsko-dijagnostičkih kategorija.³

Klasične studije genetike anksioznih poremećaja

Uzevši u obzir povećanu familijarnu agregiranost anksioznih poremećaja, prva razina studije angažiranosti nasljednog faktora u etiologiji anksioznih poremećaja bila je procjena prevalencije i relativnog morbiditetnog rizika među rođacima oboljelih od anksioznih poremećaja. Zbog značajnog komorbiditeta GAP-a s drugim tipovima anksioznih poremećaja i depresijom, proučavane grupe su činili bolesnici s najvećom komorbiditetnom kombinacijom GAP-a s depresijom, paničnim poremećajem s ili bez agorafobije. Sveukupni rezultati ukazali su na višestruko povećan rizik obolijevanja od anksioznih poremećaja kod prvostupanjkih rođaka u odnosu na kontrolnu skupinu (TABLICA 1).⁴ Promatranjem distribucije anksioznog poremećaja kod prvostupanjkih rođaka bolesnika oboljelih samo od GAP-a ili u komorbiditetu s drugim anksioznim poremećajima, utvrđen je od 2 do 10 puta veći morbiditetni rizik kod njihovih rođaka u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika. Interesantno je da su istraživanja ove vrste ukazala na visoku koreliranost GAP-a i depresije, što je usmjerilo istraživanja na podrijetlo ove povezanosti.

Tablica 1. Povećanje rizika za anksiozne poremećaje kod prvostupanjkih rođaka

(Ko)morbiditet	Prevalencija u skupini prvostupanjkih rođaka (%)	Prevalencija u kontrolnoj skupini (%)
GAP i depresija	9,1	
PP i depresija	10,5	
agorafobija i depresija	5,2	4
depresija	6,2	
GAP sa ili bez komorbiditeta	9-20	2-4

Komorbiditet i evidentnu etiološku asociranost GAP-a i depresije,⁵ također su potvrdili i rezultati blizanačkih studija. Najkonzistentniji nalazi zajedničke genetičke dijeteze GAP-a i depresije dobiveni su utvrđivanjem postojanja komorbidne konkordantnosti za ova dva poremećaja kod blizanaca. Blizanačke studije o heritabilnosti anksioznih poremećaja rezultirale su šarolikim i vrlo oprečnim nalazima o udjelu nasljedne komponente u etiologiji anksioznih poremećaja. Ovo se može objasniti metodološkim nedostacima u dizajniranju istraživanja, a to se prvenstveno odnosi na veličinu uzorka kao i upotrebu različitih dijagnostičkih definicija od studije do studije.⁵ Imajući u vidu rezultate obiteljskih studija i relativno visoke vrijednosti heritabilnosti (15-35%), opravdalo je dalje napore u identifikaciji nasljednog faktora odgovornog za razvoj anksioznih poremećaja.

Molekularno-genetičke studije anksioznih poremećaja

Analiza vertikalne transmisije u proširenim rodolozima ukazuje na dvije statistički značajne genomske regije – 16q22 i 6p21 – no ovi nalazi nisu konzekventno potvrđeni u asocijativnim studijama.⁵ Nadalje, jedan od značajnijih markera je bio nalaz intersticijalne duplikacije na kromosomu 15 (DUP25),⁶ udružen s PP, agorafobijom i socijalnom fobijom, i to u nekoliko mogućih varijanti (telomerična i/ili centromerična duplikacija u direktnom ili obrnutom pravcu). U daljim populacijsko-genetičkim studijama anksioznih poremećaja ovi rezultati nisu bili replicirani.^{7,8}

S obzirom na neurokemijsku impliciranost 5-hidroksitriptamina (5-HT, serotonin) u genezi anksioznih poremećaja, kao potencijalni funkcionalni kandidati gena u ispitivanju molekularno genetičke osnove ovih poremećaja su svi oni geni koji kodiraju za proteine uključene u serotoninergičku neurotransmisiju. Proučavana je moguća veza između funkcionalnog polimorfizma (inercijsko-delecij-ski polimorfizam fragmenta od 44 bp) u promotorskoj regiji gena za serotonininski transporter (5-HTT) i osnovnih obilježja anksioznih

poremećaja kao što su neuroticizam i bolno izbjegavanje.⁹ Uočeno je da je kraća varijanta ovog gena odgovorna za reduciranu transkripcijsku efikasnost i smanjenu ekspresiju serotoninskog transportera. Homozigotna kombinacija kraćih alela unutar 5-HTT udružena je s izraženijim stupnjem neuroticizma, anksioznosti i depresivnim simptomima. Pozitivan nalaz, međutim, nije potvrđen u svim studijama ovog tipa,^{10,11} što se obrazlaže prije razlikama u metodologiji istraživanja nego u izboru potencijalnog kandidata gena. Štoviše, pokazano je da je spomenuti polimorfizam pozitivno asociran s drugim mentalnim poremećajima kao što su unipolarna i bipolarna depresija, sezonski poremećaj raspoloženja i OKP, koji u svojoj kliničkoj slici ispoljavaju neke od zajedničkih simptoma pojedinih anksioznih poremećaja. Studije su pokazale da nema pozitivne asocijacije između opisanog polimorfizma u genu za 5-HTT i paničnog poremećaja, što ukazuje na najvjerojatnije postojanje različite nasljedne osnove između PP-a i ostalih anksioznih poremećaja. Također su objavljeni rezultati o udruženosti još jednog genetičkog markera s informativnim varijantama od 9 i 12 ponavljajućih sekvenci smještenom u drugom intronu gena za 5-HTT i anksioznih poremećaja. Prvi objavljeni rezultat o pozitivnoj asocijaciji odnosio se na varijantu 9 i depresiju. Slijede nalazi o statistički signifikantnoj asocijaciji varijante 12 s GAP-om, PP-om, OKP-om i fobijama.⁴

Disfunkcija dopaminergičkog neuronskog sustava također igra ulogu u razvoju anksioznih poremećaja. Stoga su analizirani brojni markeri, indikatori specifičnih strukturnih varijacija u genima za dopaminske receptore, transportere i enzime uključene u biosintezu dopamina. U više studija potvrđen je nalaz da je 7-tandemski ponavljajući segment specifičnog polimorfizma u genu za dopaminski receptor D4 (DRD4) asociran s visokim rezultatom testa za obilježje temperamenta koje podrazumijeva traganja za novinom (*novelty seeking*). Također je pokazano da se ovaj alel sa 7 ponavljanja češće nalazi kod osoba OKP-om, za razliku od alela s 4 ponavljanja, koji je bio više zastupljen kod zdravih ispitanika.¹² U nekim istraživanjima uočena je i drugačija alelna odnosno genotipska distribucija ovog polimorfizma u DRD4 genu unutar grupe osoba koje pate od OKP-a u usporedbi s grupom zdravih subjekata. Frekvencija 4-tandemskog alela u DRD4 bila je mnogo više zastupljena kod osoba s OKP-om. Ovaj molekularno genetički nalaz u koliziji je s pretpostavkom da je kod pacijenata s dijagnozom OKP-a mnogo manje izraženo spomenuto obilježje traganja za novinom u odnosu na prosjek. Također je pojavnost alela s dva ponavljanja bila izuzetno niska u grupi pacijenata s OKP-om, te je varijanta označena kao protektivni alel, čemu u prilog govori i nalaz da je frekvencija heterozigotnog genotipa 2/4 bila i do tri puta niža u usporedbi s grupom zdravih ispitanika.

Kada je u pitanju PTSP, malo je studija koje su eksplorirale prisustvo genetičkih varijanti u genima koji kodiraju za dopaminergičke receptore. Ipak u jednoj studiji, koja je kasnije replicirana, ispitivana je uloga gena za dopaminergički receptor D2 (DRD2) i pokazano je da izostanak alela A1 u DRD2 predstavlja protektivni faktor u odgovoru na ekstremni stres.

Razina aktivnosti enzima katehol-o-metil transferaze (COMT) u sinaptičkoj pukotini dovodi se u vezu s pojavom simptoma karakterističnih za OKP. Drastično smanjena aktivnost ovog enzima rezultat je funkcionalne mutacije u genu za COMT i očituje se isključivo kod nosilaca recesivnog genotipa.¹³ Familijarno bazirane asocijativne studije također pokazuju da se ovaj mutirani alel preferencijalno prenosi na osobe s dijagnozom OKP-a. Slični nalazi povezanosti smanjene aktivnosti enzima aktivatora monoaminokiselinske oksidaze (MAO) uslijed mutacije u kodirajućoj regiji gena za MAOA nađeni su u uzorku bolesnika koje su bolovale od OKP-a, no rezultati nisu subsekventno potvrđeni u idućim studijama.¹⁴

Imajući u vidu učinak izazivanja paničnih napada nakon ubrizgavanja holecistokinina u tijelo zdravih osoba, Wang i sur.¹⁵ pretpostavili su moguću ulogu alteracija u genu za endogeni holecistokinin (CCK) u razvoju paničnog poremećaja. S tim u svezi analizirana je i utvrđena pozitivna asocijacija mutacije u promotoru ovog gena s pojavom PP-a.

Etološke studije anksioznosti na animalnom eksperimentalnom modelu

Modeli transgenih miševa su posebno pogodni za eksperimentalna istraživanja humanih oboljenja *in vivo* s obzirom na sličnost u ključnim razvojnim procesima na anatomskoj, celularnoj, kemijskoj i molekularnoj razini.¹⁶ Ovakav, po suštini, komparativni genomski pristup, primijenjen je u istraživanju karakteristika moždanih funkcija, kao što su anksioznost, osjećaj za glad, agresivnost, sposobnost pamćenja, seksualno ponašanje i druge vrste emotivnog odgovora. Transgeni miševi s obilježjima anksiozno vezanog fenotipa, korišteni za proučavanje anksioznosti, imaju nedostatak funkcionalnog 5HT1A receptora. Interesantno je da homozigotne mutante pokazuju viši stupanj anksioznosti u različitim eksperimentalnim okruženjima kao što su otvoreni prostor, labirinti i vodena sredina. Redukcija razine anksioznosti i umanjen odgovor na stres opisani su kod transgenih miševa s modificiranim genom za glukokortikoidni receptor. Neočekivani nalaz o pojavi anksioznosti u miševa kod kojih je istovremeno isključena funkcija nekoliko gena ukazuje na kompleksnost genetičke etiologije u razvoju anksioznih poremećaja.

Zaključak

U klasičnim genetičkim studijama potvrđeno je prisustvo aditivnoga genetičkog efekta u razvoju anksioznih poremećaja. Okolina također igra značajnu ulogu, čemu u prilog govori procijenjena heritabilnost u rasponu 30-50%. Stoga su anksiozni poremećaji kompleksniji psihijatrijski poremećaji u čijem nastanku sudjeluje veliki broj gena s malim učinkom koji interaktivno djeluju s brojnim različitim faktorima okoline. Obiteljske i blizanačke studije pokazuju postojanje visokog stupnja preklapanja između pojedinih tipova anksioznih poremećaja i drugih psihijatrijskih poremećaja, posebno depresije. Ovaj nalaz jasno ukazuje da su isti geni odgovorni za različite fenotipske manifestacije. Dosadašnja psihijatrijsko-genetička istraživanja anksioznih poremećaja dala su vrlo raznolike rezultate. Po nekim autorima metodološke razlike u planiranju i izvođenju studija ove vrste su isključivi uzrok nekonzistentnosti nalaza, dok je po drugim autorima za to odgovorna heterogenost proučavanog fenomena. Rješenje je u mogućem povećanju brojnosti eksperimentalnih skupina, što bi dovelo do povećanja vjerojatnosti ponavljanja sličnih rezultata.^{17,18} Potpunije rasvjetljavanje molekularno-genetičke strane ovih kompleksnih psihijatrijskih poremećaja omogućilo bi ne samo reklasifikaciju i revalidaciju psihijatrijsko-dijagnostičkih kategorija, nego i optimizaciju važećih terapijskih algoritama na osnovi individualne farmakogenetičke procjene. **M**

LITERATURA

- Kadri N, Agouli M, El Gnaoui S, Berrada S, Moussaoui D. Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:6.
- Samuels JF, Riddle MA, Greenberg BD, Fyer AJ, McCracken JT, Rauch SL, et al. The OCD collaborative genetics study: methods and sample description. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141(3):201-7.
- Alonso J, Lepine JP; ESEMED/MHEDEA 2000 Scientific Committee*. Overview of Key Data From the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED). *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 23-9.
- Eley TC, Collier D, McGuffin P. Anxiety and eating disorders. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II, editors. *Psychiatric genetics and genomics*. 1st ed. New York: Oxford University Press Inc. 2002; 303-40.
- Moffitt TE, Caspi A, Harrington H, Milne BJ, Melchior M, Goldberg D, Poulton R. Generalized anxiety disorder and depression: childhood risk factors in a birth cohort followed to age 32. *Psychol Med* 2007;37(3):441-52.
- Gratacos M, Nadal M, Martin-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peral B, et al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell* 2001;106(3):367-79.
- Tabiner M, Youngs S, Dennis N, Baldwin D, Buis C, Mayers A, et al. Failure to find DUP25 in patients with anxiety disorders, in control individuals, or in previously reported positive control cell lines. *Am J Hum Genet* 2003;72(3):535-8.
- Henrichsen CN, Delorme R, Boucherie M, Marelli D, Baud P, Bellivier F, et al. No association between DUP25 and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;128(1):80-3.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.

10. Joo YH, Oh HB, Kim B, Jung SH, Chung JK, Hong JP, et al. No association between 5-HTTLPR and harm avoidance in Korean college students. *J Korean Med Sci* 2007;22(1):138-41
11. Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A, et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):569-72.
12. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, et al. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116(1):55-9.
13. Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, et al. Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(9):4572-5.
14. Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R, et al. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;120(1):90-6.
15. Wang Z, Valdes J, Noyes R, Zoega T, Crowe RR. Possible association of a cholecystokinin promoter polymorphism (CCK-36CT) with panic disorder. *Am J Med Genet* 1998;81(3):228-34.
16. Van Meer P, Raber J. Mouse behavioural analysis in systems biology. *Biochem J* 2005;389 (Pt 3):593-610.
17. Wang AG, Dahl HA, Vang M, Als TD, Ewald H, Kruse TA, et al. Genetics of panic disorder on the Faroe Islands: a replication study of chromosome 9 and panic disorder. *Psychiatr Genet* 2006; 16(3):99-104.
18. Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, et al. Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11):2101-8.