

Duševní poruchy – epigenetické mechanismy jejich vzniku a farmakologické léčby

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.¹, RNDr. Aleš Kovařík, CSc.², MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.^{3,4},
doc. MUDr. Klára Látalová, Ph.D.⁵

¹Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Laboratoř molekulární epigenetiky, Biofyzikální ústav Akademie věd České republiky, Brno

³Psychiatrická klinika, Masarykova Univerzita v Brně, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Brno

⁴Centrum neurověd, Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity (CEITEC MU), Brno

⁵Psychiatrická klinika, Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc

Koncem druhého tisíciletí byl poprvé přečten lidský genom. Výsledkem tohoto vědeckého úspěchu však bylo více otázek než odpovědí. Řada z nejasností se váže k mechanismům regulace činnosti DNA, tj. k epigenetice, zejména v oblasti nekódující DNA. U člověka jsou významné čtyři druhy epigenetických mechanismů – metylace DNA, chemické modifikace histonů, činnost nekódující RNA a ATP-dependentní remodelace chromatinu. Bylo prokázáno, že epigenetické mechanismy souvisejí jak s etiopatogenezí řady duševních poruch, tak jejich léčbou současnými psychofarmaky. Jedná se o antipsychotika, antidepresiva i stabilizátory nálady. Epigenetické výzkumy doposud probíhaly na tkáních, u pokusných zvířat a na mozcích zemřelých osob, které dříve trpěly duševní poruchou. Nyní je potřeba začít provádět epigenetická šetření u živých duševně nemocných léčených psychofarmaky. Nová, epigeneticky působící psychofarmaka se mohou stát nadějí pro naše pacienty.

Klíčová slova: demence, schizofrenie, deprese, psychofarmaka, epigenetika.

Mental disorders – epigenetic mechanisms in their etiology and pharmacotherapy

At the end of the 1990s, the human genome was firstly read. However, this scientific success brought more questions than answers. Many ambiguities are related to the mechanisms of DNA control, i.e. epigenetics, especially as of the non-coding DNA. Four epigenetic mechanisms are important in humans – DNA methylation, histone chemical modifications, regulation by the non-coding RNA and ATP-dependent chromatin re-modelling. It was found that epigenetic mechanisms are associated with etiopathogenesis of many mental disorders as well as their recent psychopharmacotherapy with regard to antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers. Till now, epigenetic research has only been performed on biological tissues in vitro, research animals and brains of deceased persons, formerly suffering from a mental disorder. It is necessary to start epigenetic investigations in living mentally ill subjects treated with psychotropics. Newly synthesized psychotropic medication acting via epigenetic pathways may become a new hope for our patients.

Key words: dementia, schizophrenia, depression, psychotropic drugs, epigenetics.

Psychiatr. praxi 2015; 16(2): 45–48

Postgenomická éra a „otevírání truhliček poznání“

Molekula kyseliny deoxyribonukleové (DNA) je nositelkou genetické informace všech živých organismů. Výjimku tvoří jen některé primitivní viry, jejichž genetická informace je kódovaná kyselinou ribonukleovou (RNA). Řešení struktury DNA v padesátých letech dvacátého století mělo klíčový význam pro objasnění molekulárního mechanismu dědičnosti založeného na principu párování čtyř chemických bazí – adeninu (A) s thyminem (T) a cytosinu (C) s guaninem (G). Od té doby se snad žádná jiná molekula nestala tak známou a netěšila se takové odborné pozornosti.

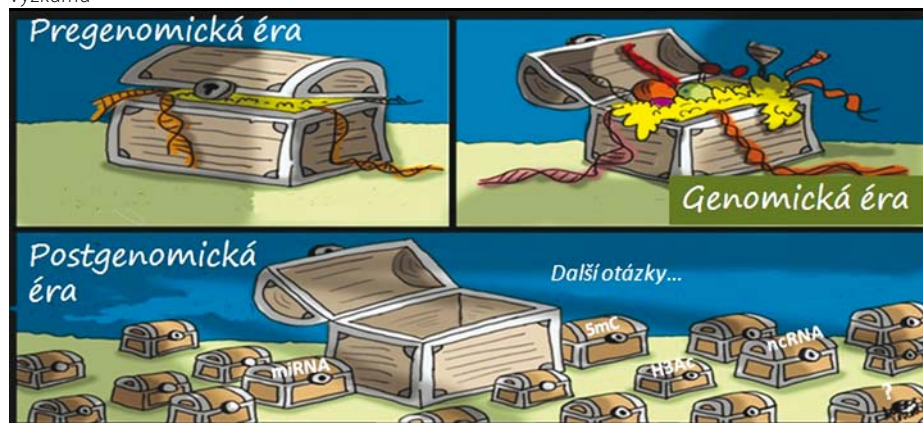
Koncem druhého tisíciletí byl poprvé přečten lidský genom zásluhou projektu HUGO (Human Genome Organisation; <http://www.hugo-international.org/>), který trval bezmála deset let a na kterém se podílely desítky labo-

ratoří. V současné době již moderní sekvenační technologie (Next Generation Sequencing, NGS) disponující obrovským potenciálem jsou schopny přečíst lidský genom v několika dnech či týdnech. Po více než 60 letech od objevu DNA by se mohlo zdát, že máme nashromážděno tolik genetických informací, že na DNA již vlastně není co zkoumat a je jen otázkou času, kdy a jak dokážeme informace v ní obsažené využívat ve prospěch lidstva. Zdálo by se rovněž, že jsme získali dokonalý plán, podle kterého se v buňce řídí úplně všechno – počínaje metabolismem přes buněčné dělení a diferenciaci konče. V současné době se ukazuje, že tyto původní představy, jak bude postgenomická éra vypadat, byly značně zjednodušené a situace je mnohem komplikovanější, než se předpokládalo (obrázek 1).

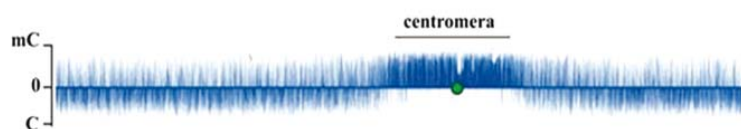
S rozluštěním lidského genomu se objevují nové dříve netušené záhady. Například jedním z překvapivých výsledků analýz eukaryotických

genomů včetně člověka bylo zjištění, že hustota genů v genomu člověka je velmi nízká. Pouze 2% naší DNA kódují bílkoviny (zhruba 20 tisíc genů), zbytek tvoří různé nekódující sekvence, kterým dosud dobře nerozumíme. Víme jen, že tato nekódující DNA je velmi různorodá a nehomogenní. V této „temné“ části genomu se nakumulovaly parazitické elementy (transposony), které kdysi expandovaly, ale evoluce je posléze zkontrolovala tak, že již neškodí (1). Transposony však mají negativní vliv na stabilitu genomu. V oblasti nekódující DNA nalezneme motivy monotónně se opakující v řádech statisíců, které tvoří objemné heterochromatinové struktury v kritických částech chromozomu, jako jsou centromery, kde pravděpodobně hrají významnou úlohu při buněčném dělení. Konečně jsou tu geny, které jsou pozůstatkem pradávných virových infekcí. Úplný výčet není ani zdaleka u konce. K objasnění této neznámé složky genomu byl

Obrázek 1. Zobrazení našich představ o genetických poznatcích, získaných v jednotlivých obdobích výzkumu



Obrázek 2. Rozložení hustoty metylace DNA na chromozomu 3 byliny *Arabidopsis thaliana*. Mapa byla sestavena z dat získaných po imunoprecipitaci chromatinu s protilátkou proti mC (Zilberman a spol., 2007). Na ose Y je relativní hustota mC (+ hodnoty) a C (- hodnoty) vztažena na jednotku délky sekvenční



vytvořen projekt ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements; <https://www.encodeproject.org/>), který je „mladším bratrem“ projektu HUGO. Projekt ENCODE má za úkol mapovat všechny elementy v genomu bez ohledu na to, zda kódují nebo nekódují bílkovinu, a přiřadit jim funkční význam. Jedním z překvapivých výstupů ENCODE bylo zjištění, že ona skrytá část genomu není vůbec transkripčně neaktivní, jak by se mohlo na první pohled zdát, nýbrž produkuje různé nekódující molekuly RNA (2). Jednu jejich skupinu tvoří molekuly mikroRNA (miRNA), které zastávají významnou regulační úlohu genů kódujících protein (3). Odhaduje se, že v lidském genomu je přibližně 3 000 různých miRNA, přičemž každá z nich může regulovat jeden či více genů. Tradiční pojetí genu skládajícího se z promotoru (řídící jednotky), kódující sekvenční (exonu) a nekódujících intronů se tak stále více komplikuje.

Jiným příkladem výstupu projektu ENCODE jsou epigenetické mapy rozložení neobvyklých bází v genomu (http://neomorph.salk.edu/human_methylome/). Již na počátku šedesátých let minulého století bylo známo, že DNA obratlovců a vyšších rostlin obsahuje kromě základních 4 nukleotidových bází ještě proměnlivé množství metylovaného cytosinu (5mC). Pozdější experimenty v devadesátých letech ukázaly, že tento 5mC podobně jako základní báze je zcela esenciální a je důležitou součástí vývojového plánu organismu, kdy například

bez 5mC ontogeneze neběží (4). Jako příklad uvádíme mapu rozložení metylace cytosinu v chromozomu 3 *Arabidopsis thaliana* (bylina Huseníček rolní; obrázek 2). Je zřejmé, že nejvíce 5-metylcytosinu se vyskytuje v centromerických oblastech, což souvisí s akumulací repetitivní DNA v těchto částech genomu. Stále častěji se hovoří o klíčové úloze 5mC v oblasti paměťové funkce mozku. Poruchy metabolismu 5mC mají za následek patologické stavy, z nichž patrně nejznámější je neurologický Rettův syndrom, vyznačující se charakteristickou mutací v proteinu, který čte 5mC kód (5). Rettův syndrom se projevuje zejména u dívek a hlavním jeho příznakem je apraxie, tj. neschopnost ovládat tělo. Na rozdíl od klasických bází se 5mC včleňuje do DNA až po její replikaci a může být z DNA opět odstraňován, aniž by to ovlivnilo její funkci. Jedná se tedy o klasický nástroj epigenetické paměti buňky, jejíž podstatou je mitotický nebo meiotický přenos biologické informace (6).

Příklady epigenetické transgenerační dědičnosti byly popsány již u mnoha organismů, a to u bakterií, prvoků, hub a rostlin, které jsou asi neplastičtější skupinou. Vlastnosti prostředí, jako jsou světlo, teplota, výživa, gravitace, tlak, stres, přítomnost predátora nebo symbionta, ale i faktory jako nedostatečná péče matky či špatná výživa, mohou do značné míry ovlivnit chování živého jedince (2). Nejnovější publikace z časopisu *Nature Neuroscience* (7) ukázala dokonce i dědičnost olfaktorických preferencí: Myši

F0 generace byly před početím vystavovány elektrickým šokům při vůni acetofenonu (látky běžně používané v parfumerii, připomíná vůni střemchy či pomerančovníku). Na experimentu by nebylo nic překvapivého, vždyť se patrně jedná o klasický podmíněný reflex Pavlova typu, kdyby ovšem potomci těchto „poučených zvířat“ následně v F1 a F2 generaci nevykazovali ustrašené reakce v přítomnosti této vůně (ne však vůči jiným vůním), ačkoli u nich již podmíněování neproběhlo. Ve spermiích samců F0 a F1 generace bylo zaznamenáno snížení obsahu 5mC v genech pro specifické receptory dané olfaktorické dráhy. Výsledky této studie, pokud se dále potvrdí, budou předznamenávat, že jedno z centrálních dogmat vývojové a evoluční biologie, totiž že somatické změny získané v průběhu života neovlivňují reprodukční buňky či potomstvo (tzv. Weismannova bariéra), může být prolomeno. Zdá se tedy, že alespoň jedna z truhliček postgenomické éry vydala svoje tajemství. V této souvislosti je však nutno doložit další jednoznačné důkazy.

Byla zjištěna také další modifikovaná forma cytosinu, konkrétně 5-hydroxycytosin (5-hmC). Ten může být významný při regulaci genové exprese. Předpokládá se, že je znakem aktivního chromatinu. Je bohatě zastoupen zejména v některých nervových buňkách.

Jedním ze základních problémů je rovněž posouzení klinického významu genetické informace, která byla zjištěna.

Epigenetické mechanismy u člověka

Kromě výše uvedené metylace DNA a regulačního vlivu mikroRNA, kdy v obou těchto případech je blokována exprese příslušného genu, existuje u člověka řada dalších epigenetických mechanismů, ovlivňujících činnost DNA, aniž by se měnila její struktura. Patří k nim zejména modifikace histonů (dvojitý komplex bílkovin H2A, H2B, H3 a H4, kolem něhož se DNA v jádru buňky obtáčí), konkrétně například metylace, acetylace, fosforylace, ubiquitinace nebo sumoylace. Tyto chemické reakce histonů mimo jiné způsobují, zda DNA je kolem nich obtáčena volně či těsně, tj. zda je přístupná či nepřístupná procesu genové transkripce. Pokud je transkripce zamezena, příslušný gen v organismu vůbec nepracuje, přestože je přítomen. Konkrétně pokud je histon acetylován, struktura nukleozómu je otevřená a transkripce může probíhat. Pro bližší vysvětlení – situace je analogická například s osvětlením místnosti. Pokud je v místnosti lampa (geny), ještě to neznamená, že v místnosti je světlo, ta lampa musí být zapnuta (epige-

netika). Epigenetické mechanismy se projevují v etiopatogenezi řady duševních poruch, například u demence, schizofrenie nebo deprese. Podrobně toto bylo popsáno na jiném místě (8). Následující text bude zaměřen na některé nové poznatky v oblasti epigenetiky schizofrenie a deprese a jejich léčby.

Epigenetika schizofrenie

Dle současných výzkumů se epigenetické faktory podílejí na etiopatogenezi schizofrenie a uplatňují se rovněž jako mechanismy účinku antipsychotik.

U schizofrenie bylo na základě post mortem studie shledáno, že ve frontálním kortexu mozku je zvýšená hladina miR-15, která má jako svůj cíl mRNA genů BDNF, DRD1, neuregulin 1 a EGR3 (early growth response gene 3).

Některá antipsychotika ovlivňují DNA metylaci. Konkrétně se jedná o sulpirid, quetiapin, olanzapin a klopazin. Olanzapin zvyšuje metylaci cytosinu DNA u přibližně 1 200 genů v hippocampu a mozečku, zároveň snižuje metylaci v cca 500 jiných genech. Naopak u haloperidolu a risperidonu vliv na DNA metylaci zjištěn nebyl (9). Epigenetické regulační mechanismy antipsychotik působí mimo jiné na GABAergních neuronech. Platí to především pro klopazin, ale i olanzapin a quetiapin. Zvláště pak ve vyšších dávkách tato antipsychotika působí změny v chromatinové remodelaci (prostorovém uspořádání histonových komplexů s DNA) a aktivaci demethylace promotorů GABAergních genů. Tento efekt může být zvýšen přidáním valproátu, působícího jako inhibitor histonové deacetylázy (HDAC). Největší efekt pak má dle preklinických studií kombinace valproátu a klopazinu (10, 11). Klinicky účinná jsou i další antipsychotika, jako je například haloperidol nebo risperidon, který zvyšuje fosfoacetylaci H3 histonů ve striatu. Oproti tomu u aripiprazolu a amisulpridu je jejich vliv na epigenetické mechanismy, respektive DNA demetylaci zatím méně jasný.

Kyselina gamaaminomáselná (GABA) je hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku. Má se za to, že hraje důležitou roli v kortikální excitabilitě a neuroplasticitě, které jsou narušeny u řady neuropsychiatrických poruch včetně schizofrenie. GABAergní neurony tvoří 25 až 30 % neuronální populace v motorickém kortexu. Aktivita pyramidových buněk je synchronizována rovnováhou inhibičních a excitačních postsynaptických potenciálů. Inhibiční postsynaptické potenciály jsou generovány GABAergními inter-neurony, končícími na pyramidových buňkách. Kortikální inhibice je neurofyziologický mecha-

nismus, při kterém GABA inhibiční interneurony ovlivňují aktivitu ostatních neuronů v kortexu (12). Výše uvedené epigenetické mechanismy účinku antipsychotik na GABAergních neuronech tedy mohou normalizovat narušení kortikální excitability u schizofrenie.

Epigenetika deprese

Je dobře známa skutečnost, že genetické faktory spolu s nepříznivými faktory vnějšího prostředí, které se vyskytují v průběhu celého života, pravděpodobně tvoří základ zranitelnosti ke vzniku deprese (13). Několik studií prokázalo, že časné nepříznivé okolnosti zanechávají dlouhotrvající epigenetické stopy pomocí změn jak v metylaci DNA, tak modifikaci histonů (14). Tyto známky mohou být v některých případech pozorovány v periferní krvi nebo tkáních (buňkách epitelu, v neuronální tkáni) (15).

Heritabilita deprese je uváděna v rozmezí 0,4 až 0,6. (Poznámka: Pokud by genetické faktory neměly vliv žádný, heritabilita by se rovnala 0, pokud by vliv na rozvoj měly jen geny a vůbec žádný vliv by neměly faktory zevního prostředí, heritabilita by činila 1.) Zatím však nebyly identifikovány žádné konkrétní genetické varianty, u kterých by bylo zřejmé, že jasně vedou ke vzniku deprese. Metaanalýza několika celogenomových asociačních studií (genome wide association studies; GWAS) analyzovala 1,2 milionů autozomálních a X chromozomových single-nukleotidových polymorfizmů (SNP). Tato metaanalýza zahrnovala 9 240 pacientů s depresí a 9 519 zdravých dobrovolníků. Nebyl nalezen žádný SNP, dosahující statistické významnosti jakožto etiologický faktor deprese (16). Tento rozpor mezi konzistentně pozorovanou významnou dědivostí unipolární deprese a neschopností nalézt příslušné „geny pro depresi“ (missing heritability) může být vysvětlen mimo jiné epigenetickými mechanismy (17, 18).

Různé faktory vnějšího prostředí ovlivňují epigenetické mechanismy, mezi geny a prostředím takto dochází k interakcím (19). Studium epigenetických mechanismů takto může poskytnout celistvý pohled na to, jak genetické faktory a faktory vnějšího prostředí určují riziko vzniku deprese. Z faktorů vnějšího prostředí má význam zejména stres, následně spojený s endokrinní reakcí organismu a hormonálním ovlivněním genové exprese.

Očekávání jsou vkládána do studií typu EWAS (Epigenetics Wide Association Studies), zaměřených na odhalování rozdílů v metylaci DNA u nemocných oproti zdravým lidem. Na rozdíl od studií kandidátních genů (GWAS)

jsou EWAS příslibem pro odhalení regulačních mechanismů vzniku deprese. Epigenetické posuzování deprese by mohlo vést ke zdokonalení diagnostiky s nalezením epigenetických subtypů deprese a k individualizaci léčby.

Epigenetické mechanismy mohou modifikovat nebo dokonce zprostředkovat terapeutické účinky antidepressiv. Bylo prokázáno, že tricyklická antidepressiva amitriptylin a imipramin, ale také paroxetin, redukuje metylaci promotorové DNA v astrocytech potkana, případně snižují aktivitu DNA metyltransferázy (20). Stabilizátor nálad a antikonvulzivum valproát může vyvolat globální snížení úrovně metylace DNA, což bylo pozorováno u pokusných zvířat i lidí (21).

Předpokládá se, že účinná léčba antidepressivy zvyšuje periferní hladiny BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) a absence zvýšení hladin BDNF v plazmě v průběhu prvního týdne antidepressivní léčby by s vysokou mírou senzitivity mohla předpovídat rezistenci k terapii. Naturalistická studie proto sledovala úroveň metylace promotoru genu BDNF ve vzorku depresivních pacientů, léčených různými antidepressivy (22). U respondérů na léčbu byla pozorována nižší metylace, a to bez ohledu na pohlaví nemocného nebo typ použitého antidepressiva.

Hladinu metylace DNA mohou ovlivnit některá dietní opatření, například homocystein a kyselina listová. Zvýšená a pozměněná metylace DNA závislá na fenotypu byla pozorována u potomků matek, užívajících potravinové doplňky kyseliny listové během těhotenství (23). Jedinci s nedostatkem kyseliny listové měli větší pravděpodobnost vzniku deprese a menší pravděpodobnost, že budou příznivě reagovat na podání antidepressivních léků (24). Bylo prokázáno, že léčba folátem snižuje depresivní symptomy (25).

Snížené hladiny folátu byly spojeny se sníženou DNA metylací leukocytů a zvýšenou hladinou homocysteinu v plazmě u žen (26). Ve zvířecím modelu byly po podání homocysteinu hladiny BDNF v hipokampu sníženy a tento jev byl provázen poruchou konsolidace paměti (27). Zvýšené hladiny homocysteinu jsou spojeny s unipolární depresí (28). Tyto údaje podporují předpoklad, že deprese samotná i její odpověď na léčbu antidepressivy jsou spojeny s dynamickými změnami v metylaci DNA, tj. s epigenetickými mechanismy.

Současné problémy a směry dalšího rozvoje

Omezením současných poznatků je skutečnost, že dosavadní studie byly prováděny jen

na tkáňových kulturách *in vitro*, u pokusných zvířat nebo na mozkových tkáních zemřelých osob. Zatím nebyly prováděny studie u živých duševně nemocných léčených psychofarmaky. Potěšující je však skutečnost, že dle nových poznatků je možno vyšetřovat metylaci DNA krevních tělísek a tyto nálezy korelují se zjištěními, získanými analýzou mozku nemocných post mortem (29). Toto vyšetření krve je minimálně invazivní a levné, přitom poskytuje relevantní informace. Při interpretaci nálezů je však nutná zdrženlivost, jelikož exogenní faktory mohou působit odlišně na leukocyty a nervové buňky v mozku. Oproti tomu psychofarmaka by měla na uvedené různé druhy buněk působit obdobně. Nevíme, zda jsou epigenetické změny následkem či příčinou duševních poruch. Nebylo zjištěno, zda nalezené změny mají užší vztah k psychopatologii daného nemocného. Problémem také je, že současná psychofarmaka nenavozují epigenetické změny selektivně, působí jen nespecificky. Nevíme, zda se epigenetické mechanismy fyziologicky mění během života duševně zdravého člověka a jak.

Do budoucna se jako nadějný jeví vývoj substrátově specifických epigenetických medikamentů. Nové typy psychofarmak nebudou zacíleny na receptory neurotransmiterů, ale na proteiny, ovlivňující epigenetický systém neuronů. Epigenetika může poskytnout nový pohled na patofyziologii duševních poruch a přinést nové biomarkery pro diagnostiku i léčbu.

Literatura

- Kejnovský E. Skákající geny a evoluce. *Vesmír* 2009; 88: 556–558.
- Švorcová J. Epigenetické procesy u eukaryotických buněk. *Vesmír* 2014; 93: 172–175.
- Svoboda P, Jankele R. Malé RNA: Mocní trpaslíci. *Vesmír* 2015; 2.2.2015; <http://vesmir.cz/2015/02/02/male-rna-mocni-trpaslici/>.
- Li E, Bestor TH, Jaenisch R. Targeted station of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell* 1992; 69: 915–926.
- Guy J, Cheval H, Selfridge J, Bird A. The Role of MeCP2 in the Brain. *Ann Rev Cell Develop Biology* 2011; 27: 631–652.
- Kovářík A. Metylce cytosinu jako přidaná hodnota DNA. *Vesmír* 2015; 94: 114–117.
- Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature Neuroscience* 2014; 17: 89–96.
- Hosák L, Pokorný J, Mourek J, Šerý O. Epigenetika a nekódující RNA ve vztahu k psychofarmakoterapii. *Psychiatrie* 2013; 17: 93–99.
- Guidotti A, Grayson DR. DNA methylation and demethylation as targets for antipsychotic therapy. *Dialog Clin Neurosci* 2014; 16: 419–429.
- Hasan A, Mitchell A, Schneider A, Halene T, Akbarian S. Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2013; 263: 273–284.
- Cha DS, Kudlow PA, Baskaran A, Mansur RB, McIntyre RS. Implications of epigenetic modulation for novel treatment approaches in patients with schizophrenia. *Neuropharmacology* 2014; 77: 481–486.
- Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN, Zanjani A, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 1309–1320.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 355–367.
- Provencal N, Suderman MJ, Guillemin C, et al. The signature of maternal rearing in the methylome in rhesus macaque prefrontal cortex and T cells. *J Neurosci* 2012; 32: 15626–15642.
- Ripke S, Wray NR, Lewis CM et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 497–511.
- Keller MC, Miller G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behav Brain Sci* 2006; 29: 385–404.
- Uher R. The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 1072–1082.
- Klengel T, Pape J, Binder EB, Mehta D. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropharmacology* 2014; 80: 115–132.
- Perisic T, Zimmermann N, Kirmeier T et al. Valproate and amitriptyline exert common and divergent influences on global and gene promoter-specific chromatin modifications in rat primary astrocytes. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 792–805.
- Detich N, Bovenzi V, Szyf M. Valproate induces replication-independent active DNA demethylation. *J Biol Chem* 2003; 278: 27586–27592.
- Tadic A, Muller-Engling L, Schlicht KF et al. Methylation of the promoter of brain-derived neurotrophic factor exon IV and antidepressant response in major depression. *Mol Psychiatry* 2013; 19: 281–283.
- Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63–68.
- Farah A. The role of L-methylfolate in depressive disorders. *CNS Spectr* 2009; 14: 2–7.
- Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60: 121–130.
- Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr* 1998; 128: 1204–1212.
- Matte C, Pereira LO, Dos Santos TM et al. Acute homocysteine administration impairs memory consolidation on inhibitory avoidance task and decreases hippocampal brain-derived neurotrophic factor immunocontent: prevention by folic acid treatment. *Neuroscience* 2009; 163: 1039–1045.
- Frieling H, Romer KD, Beyer S, et al. Depressive symptoms may explain elevated plasma levels of homocysteine in females with eating disorders. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 83–86.
- Aberg KA, McClay JL, Nerella S, et al. Methylome-wide association study of schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 255–264.

Článek doručen redakci: 24. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2015

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

