

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Eliška Krčmářová

Genetika psychických onemocnění
Genetics of psychic diseases

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Roman Šolc, PhD.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 9. 1. 2019

.....
Eliška Krčmářová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala mému školiteli RNDr. Romanu Šolcovi, PhD. za věnovaný čas, ochotu a odborné vedení při vypracování bakalářské práce. Poděkování patří taktéž mojí rodině, která mě po celou dobu mého studia podporovala.

Abstrakt

Psychické poruchy jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění se složitou a komplexní multifaktoriální etiologií, v níž může hrát významnou roli i genetická komponenta. U několika onemocnění byla zjištěna jednoznačná genetická příčina, například u Rettova syndromu, kde je ve většině případů příčinou mutace v genu *MECP2*. U většiny dalších psychických onemocnění je příčina komplexnější a jedná se především o kombinaci určitých polymorfismů mnoha genů s tlakem vnějšího prostředí. Mezi takové choroby patří například autismus, schizofrenie, bipolární porucha, či poruchy příjmu potravy. Zatímco u autismu pozorujeme polymorfismus několika různých genů, u dalších zmíněných onemocnění se jedná především o polymorfismy genů, zapojených do neurotransmise. Tato práce se tedy zaměří na genetické příčiny psychických onemocnění, které budou demonstrovány na konkrétních příkladech.

Klíčová slova: psychické onemocnění, Rettův syndrom, autismus, neurotransmitery, úzkostná porucha, poruchy příjmu potravy, schizofrenie, bipolární porucha, mutace, polymorfismus

Abstract

Psychological diseases are very heterogeneous group of diseases, including a complicated and complex multifactorial etiology with a possibility of an important role of a genetic component. Some diseases got discovered their clear genetic origins, for instance Rett syndrom, where the origins are caused by a mutation in gen *MECP2*. The origins of a majority of other psychological diseases are more complex - it is chiefly a combination of specific polymorphism of many gens with an impact of an external environment. Among this group we can range diaseases such as anxiety disorder, eating disorder, schizophrenia and bipolar disorder. Autism presents the polymorphism of few different gens, however other mentioned diseases presents mainly polymorphism of genes, connected into neurontransmission. This thesis deals with a selection of potential genetic causes of psychological diseases, illustrated by the specific examples.

Keywords: psychological diseases, Rett syndrom, autism, neurotransmitters, anxiety disorder, eating disorders, schizophrenia, bipolar disorder, mutation, polymorphism

Seznam zkratek:

AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalon
AMK	aminokyselina
AN	anorexia nervosa, mentální anorexie
ADHD	attention deficit hyperactivity disorder, hyperkinetická porucha
BN	bulimia nervosa, mentální bulimie
CNS	centrální nervová soustava
CNV	copy number variation, variabilita v počtu kopií
COMT	genu pro katecholO-metyltransferázu
CpG	Cytosin-fosfát-Guanin
CTNNB1	název genu
DAAO	D-amino acid oxidase, D-aminoacidoxidáza
DAOA	D-amino acid oxidase aktivátor,
DISC1	název genu
DNA	deoxyribonucleic acid, deoxyribonukleová kyselina
DTNBP1	název genu
GABA	kyselina γ -aminomáselná
G72	název genu
HDAC	histone deacetylase, deacetyláza histonů
MECP2	název genu, metyl-CpG-vazebný protein 2
MKN	mezinárodní klasifikace nemocí
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NLGN	neurologin
NLS	nuclear localization signal, sekvence pro jadernou lokalizaci proteinu
NRG1	neuregulin 1

NRXN	neurexin
IQ	intelligenční kvocient
PAS	poruchy autistického spektra
PPP	poruchy příjmu potravy
PRODH	prolin dehydrogenáza
PSD	postsynaptická denzita
RGS4	regulátor signalizace spojené s G-proteiny 4
RNA	ribonucleic acid, ribonukleová kyselina
RTT	Rettův syndrom
SCZ	schizofrenie
SERT	serotoninový transportér
SHANK	název genu
WDR45	název genu

Obsah

1. Úvod	1
2. Obecná etiologie psychických onemocnění a význam genetických faktorů	2
3. Genetické faktory psychických onemocnění	3
3.1 Rettův syndrom.....	3
3.1.1 Mutace v genu MECP2	4
3.1.2 Další geny asociované s RTT	5
3.2 Autismus.....	6
3.2.1 Syndromický autismus	7
3.2.2 Idiopatický autismus	8
3.2.2.1 Geny asociované s idiopatickým autismem	8
3.2.2.2 Variabilita v počtu kopií (CNV)	9
3.3 Psychická onemocnění asociovaná s funkcí neurotransmiterů.....	10
3.3.1 Neurotransmisní systémy	10
3.3.2 Příklady onemocnění asociovaných s poruchou neurotransmiterů	11
3.3.2.1 Úzkostné poruchy	11
3.3.2.2 Poruchy příjmu potravy	13
3.3.2.3 Schizofrenie	14
3.3.2.4 Bipolární porucha.....	14
3.3.2.5 Genetické faktory schizofrenie a bipolární poruchy	15
4. Závěr	20

1. Úvod

Psychická porucha (nebo také duševní onemocnění) je v širším pojetí označení pro některé psychické procesy, projevující se v myšlení, prožívání a chování člověka, znesnadňující jeho fungování ve společnosti (Hartl *et* Hartlová 2004). Příčiny duševních poruch jsou obvykle velice komplexní, a tak je také třeba k nim přistupovat i při jejich diagnostice, či klasifikaci. Hraje zde roli celá řada faktorů, od genetických či obecně biologických, až po faktory prostředí, jako jsou faktory sociální, kulturní, rodinné a mnoho dalších. V kombinaci genetických predispozic s vlivy vnějšího prostředí může dojít k rozvoji psychického onemocnění. Určité genetické predispozice nemusejí nutně znamenat manifestaci onemocnění, může se jednat pouze o zvýšenou pravděpodobnost výskytu. Tyto predispozice se nemusí projevit ihned, ale často až po silné psychotraumatické zátěži.

Ve své práci se zaměřím na významné genetické faktory, které mohou zapříčiňovat vznik určitých psychických onemocnění, či zvyšovat pravděpodobnost jejich vzniku. Pro základní pochopení současného výzkumu psychických onemocnění, je text členěn do tří částí, přičemž každá zastupuje příklad odlišného mechanismu působení genetických faktorů.

V první části textu se zaměřím na genetické faktory vedoucí ke vzniku Rettova syndromu, coby příklad monogenního onemocnění. V tomto případě je klíčová především mutace genu *MECP2*, která je příčinou onemocnění více než u 90 % případů. Jedná se tedy o onemocnění, které je silně geneticky podmíněno.

V další části se budu věnovat problematice autismu, jehož vznik je dáván do souvislosti s celou řadou různých genů a jejich polymorfismy. Právě tyto polymorfismy jsou jedním z důvodů, proč jsou psychická onemocnění velmi heterogenní.

Poslední část textu pak bude zaměřena na neurotransmitery a jejich možné polymorfismy, s nimiž je asociována celá řada onemocnění, přičemž některá budou blíže charakterizována.

Cílem této práce je tedy představit základní možné způsoby, jimiž se v etiologii psychického onemocnění mohou uplatňovat genetické faktory, a doložit je na konkrétních příkladech.

2. Obecná etiologie psychických onemocnění a význam genetických faktorů

Jak již bylo naznačeno výše, na vzniku psychických onemocnění se kromě faktorů genetických podílí i další faktory, které mohou být v případě určitých poruch relevantnější. Mezi takové patří například faktory biologické, mezi něž spadají různá infekční onemocnění, mimo jiné meningitida, encefalitida, či různé virové infekce (Abrahamo *et al.* 2005). Virové infekce také hrají velkou roli v průběhu 2. a 3. trimestru těhotenství, kdy může v rámci napadení organismu patogenem docházet k ohrožení plodu, a tím k narušení jeho správného vývoje (Weinberger 1987). Dalším důležitým biologickým faktorem je tedy i správný vývoj plodu v prenatálním a perinatálním období, kdy je klíčová především doba okolo porodu, míra okysličování mozku, porodní hmotnost, či vyskytující se novorozenecká žloutenka. Mezi biologické faktory jsou ale také řazeny úrazy hlavy, různá neurologická onemocnění, problémy imunitního charakteru, zejména autoimunitní onemocnění, nebo také onemocnění spjatá s endokrinním systémem (Zvolský 1998).

Další důležitou složkou, podílející se na etiologii onemocnění, jsou faktory vnějšího prostředí, jako je výchova a celková kvalita rodinného zázemí, sociální život, ekonomický status jedince, ale i náboženský či kulturní kontext a mnoho dalších. Tyto faktory se spíše podílejí na rozvoji určitých predispozic, než na vzniku psychického onemocnění, avšak při jejich zvýšené intenzitě může dojít ke zhoršení aktuálního onemocnění, či rozvinutí dalšího. Například určitá predispozice pro vyšší náchylnost k úzkostem se vlivem vnějšího prostředí může rozvinout v poruchy příjmu potravy, různé typy závislostí, či dokonce spolu s dalšími predispozicemi ve schizofrenii, nebo bipolární poruchu (Hosák *et al.* 2013).

Jak již bylo naznačeno výše, v případě psychických onemocnění budeme hovořit spíše o heterogenní etiologii. Vzhledem k tomu, že projevy určitých psychických onemocnění se mohou lišit, je i genetická komponenta těchto nemocí značně variabilní, a to především kvůli již zmíněnému polymorfismu mnoha genů, jejichž účinky se sčítají. Jedná se tedy ve většině případů o polygenní podmínění těchto chorob.

3. Genetické faktory psychických onemocnění

3.1 Rettův syndrom

U některých psychických onemocnění je z hlediska genetiky etiologie poměrně dobře známa. Takovým příkladem může být Rettův syndrom (RTT), na kterém lze poměrně dobře demonstrovat, že i mutace v jednom genu, konkrétně *de novo* mutace v genu *MECP2*, může zodpovídat za vznik onemocnění (Christodoulou *et al.* 2003). Tento syndrom tedy poslouží jakožto příklad určitého mechanismu, kdy je příčina monogenní, což je v případě psychických chorob spíše výjimkou, neboť u nich zpravidla pozorujeme polygenní způsob genetické podmíněnosti. Nicméně ani zde nelze hovořit čistě o monogenní podmíněnosti, jelikož studie posledních let ukazují, že na manifestaci tohoto onemocnění se může podílet i několik dalších genů (Percy *et al.* 2001).

RTT je pervazivní vývojové onemocnění definované především raným nástupem vývojové stagnace, poruchami mozkových funkcí, mentální retardací, stereotypními opakujícími se pohyby a poruchami verbální komunikace (Rett 1966, Hagberg *et al.* 1983). Vývojová stagnace se projevuje ve věku 7-24 měsíců, a to především zpomalením psychomotorického vývoje, ztrátou řeči a regresí doposud nabytých dovedností. Tím se odlišuje od autismu, se kterým může být kvůli určité podobnosti v symptomech zaměňován. Během tohoto období dochází k fenotypovému projevu RTT, jako je mikrocefalie, zpomalení růstu, behaviorálních dovedností, a v případě atypického Rettova syndromu i k častým záchvatům (Chahrour *et Zoghbi* 2007). Děti postižené RTT začínají mezi prvním a čtvrtým rokem ztrácet doposud získané komunikační a behaviorální dovednosti a rovněž také mohou vykazovat znaky mentální retardace. Dalšími příznaky jsou také stereotypní pohyby rukou, jako je tleskání, klepání a ztráta účelných pohybů (Carter *et al.* 2010).

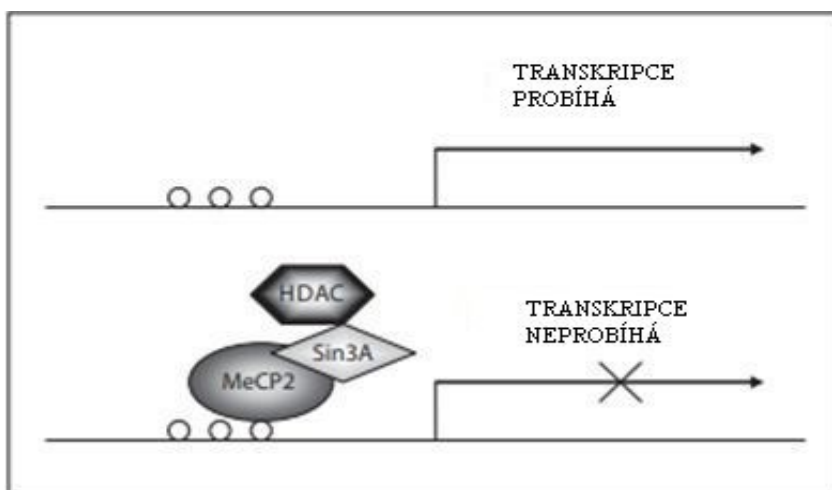
Následně pak mezi čtvrtým a sedmým rokem může dojít ke zlepšení některých dovedností, především verbálních, avšak poté obvykle opět nastane celkové zhoršení stavu, především motorických dovedností, které může vyústit až v ochrnutí. K dalším častým příznakům patří poruchy spánku, respirační potíže, skolióza a úzkost (Mount *et al.* 2001, Hagberg 2005).

3.1.1 Mutace v genu MECP2

Mutace v genu *MECP2* je příčinou manifestace onemocnění v 90 % případů, a z tohoto důvodu je onemocnění někdy označováno jako monogenní (Amir *et al.* 1999). Tento gen je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu X (Jedele 2007). Ženy jsou vůči této mutaci náchylnější, jelikož mají v karyotypu dva chromozomy X. U mužů jsou mutace v tomto genu letální, popřípadě zapříčiňují těžkou neonatální encefalopatii, mentální retardaci a další onemocnění související především s vývojem nervové soustavy (Jan *et al.* 1999).

Gen *MECP2* je dlouhý 76 kb a má čtyři exony. Produktem tohoto genu je stejnojmenný multifunkční metyl-CpG-vazebný protein 2 (MECP2), který se vyskytuje ve dvou izoformách: MECP2_e1 a MeCP2_e2. V patogenezi má hlavní význam izoforma MeCP2_e1, jelikož její exprese v mozku je asi 10x vyšší než u MeCP2_e2. Významnou roli hraje mimo jiné v procesu maturace nervových buněk a při synaptogenezi (Mnatzakanian *et al.* 2004).

Protein MeCP2 se podílí na mnoha procesech regulace buněčné exprese, například na regulaci transkripce, modulaci struktury chromatinu, ale také na alternativním sestřihu RNA a dalších buněčných procesech (Young *et al.* 2005). Podílí se totiž na vazbě metylované DNA a inhibičního komplexu, který obsahuje histon deacetylázy a další faktory, které vedou k přestavbě chromatinu do inaktivní podoby (Matijevic *et al.* 2009). (viz obr. č. 1)



Obrázek č. 1: Na obrázku můžeme vidět, jak protein MECP2 působí jako represor transkripce. Váže se na metylované CpG dinukleotidy v protomotech cílových genů a přes korepresor Sin3 a deacetylázy histonů 1 a 2 (HDAC) iniciuje deacetylaci hlavních histonů H3 a H4, jejímž výsledkem je kompaktní chromatin, který nemůže být transkribován (upraveno dle Matijevic *et al.* 2009).

Metylace DNA je pro vývoj organismu velice důležitá, jelikož blokuje expresi určitých genů, což je v určitých fázích vývoje mozku nezbytné. Samotným pojmem metylace DNA rozumíme kovalentní připojení metylového zbytku k nukleovým bázím adeninu a cytosinu. U cytosinu dochází k připojení na uhlík C5, čímž dojde ke vzniku 5-methylcytosinu (5mC), který je z hlediska epigenetiky psychických chorob velmi významný (Wang *et al.* 2014). Nejvíce se vyskytuje v centromerických oblastech, což souvisí i s akumulací repetitivní DNA v této části genomu (Zilberman *et al.* 2007). V posledních letech se ukazuje, že právě 5mC má důležitou úlohu v oblasti paměťové funkce mozku, a poruchy tohoto systému mohou vést k manifestaci určitých onemocnění, jako je právě RTT (Guy *et al.* 2011). U postižených jedinců tedy dochází k nižší produkci proteinu MECP2, chybnému čtení 5mC, a tudíž v určité fázi ke stagnaci jejich správného vývoje.

Doposud bylo identifikováno přibližně 600 odlišných patogenních mutací genu *MECP2* u 90-95 % dívek s klasickým RTT, s čímž souvisí i rozličnost fenotypového projevu (Christodoulou *et al.* 2003, RettBASE: <http://mecp2.chw.edu.au>). Obecně platí, že závažnější jsou mutace postihující sekvenci pro jadernou lokalizaci proteinu (NLS) a dále *nonsense* mutace a delece na začátku kódující sekvence, nežli například mutace *missense* (Huppke *et al.* 2002, Weaving *et al.* 2003). Mutace v genu *MECP2* vznikají převážně *de novo*, popřípadě jsou dědičné především v paternální germinální linii, a to pravděpodobně kvůli vysokému stupni CpG metylací a velkému počtu buněčných dělení během spermatogeneze (Matijevic *et al.* 2009). Tento gen je exprimován především v mozku, ale také například v plicích a slezině, což se projevuje i v patologii onemocnění. V menším množství pak v játrech, srdci, ledvinách a tenkém střevě (Shahbazian *et al.* 2002).

3.1.2 Další geny asociované s RTT

Za patogenezi mohou odpovídat i některé geny, jejichž expresi *MECP2* reguluje, a jejichž produkty se účastní neuronálního vývoje a nervové signalizace. U jedinců, kteří splňovali diagnostická kritéria pro RTT, ale u nichž nebyly detekovány mutace v genu *MECP2*, byly odhaleny další patogenní mutace. Například mutace v genu *CTNNB1* vede k poruše nervového vývoje tím, že negativně ovlivňuje buněčnou signalizaci a transkripční faktory (Percy *et al.* 2018). Podobně působí i další možná patogenní mutace v genu *WDR45*, která je také spojována s poruchou vývoje v raném dětství a progresivní degenerací nervového vývoje v dospívání (Percy *et al.* 2018). Může docházet i ke kumulaci železa v *globus pallidus* a *substantia nigra*, což může být další příčinou neurodegenerace (Schneider *et al.* 2016).

Je důležité zmínit, že doposud bylo nalezeno několik dalších kandidátních genů pro RTT. Jejich možná role v etiologii RTT je stále předmětem výzkumů, doposavad bez jednoznačného výsledku.

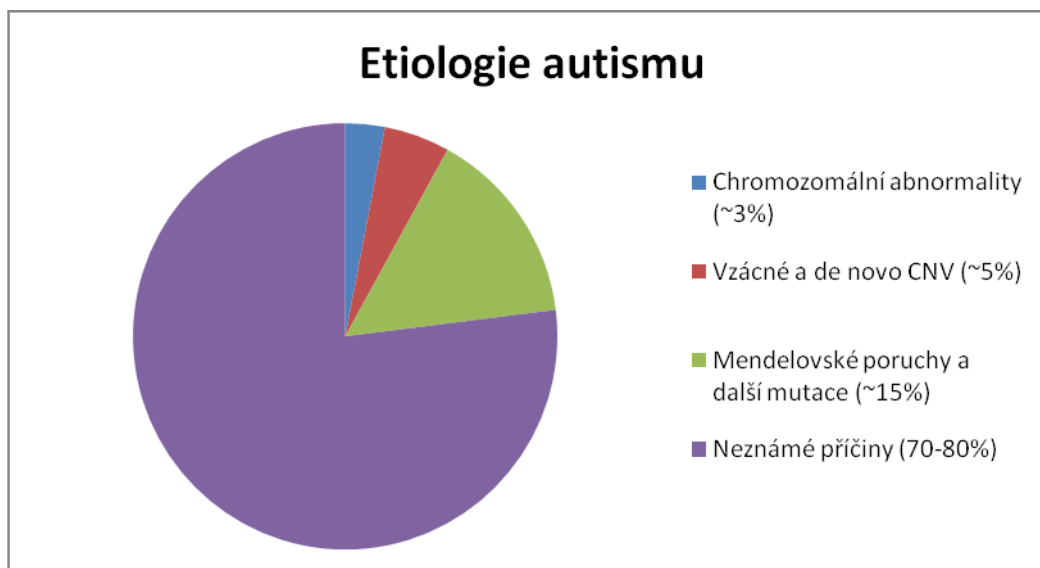
3.2 Autismus

Pojem autismus zahrnuje klinicky i geneticky heterogenní spektrum chorob souhrnně se nazývajících poruchy autistického spektra (PAS). Jedná se o závažné poruchy neurologického vývoje spadající dle 10. revize Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) do skupiny F.84 Pervazivní vývojové poruchy, kam je řazen spolu s RTT, Aspergerovým syndromem a dalšími pervazivními vývojovými poruchami. PAS jsou charakteristické především kvalitativním poškozením reciproční sociální interakce, související i s poškozením komunikačních schopností, nebo stereotypním a neobvyklým chováním. Zmíněné symptomy pravděpodobně zapříčiňuje narušení procesů, jako je remodelace chromatinu, buněčná signalizace v průběhu vývoje a synaptogeneze (Krumm *et al.* 2014). Právě na tyto procesy cílí výzkum při hledání potenciálních kandidátních genů pro rozvoj onemocnění. Spolu s autismem se často vyskytují i mentální retardace (cca 70 % případů) a epilepsie (cca 30 % případů) (Südhof 2008). Je tedy zřejmé, že stejně jako klinické projevy, je příčina vzniku PAS velmi variabilní.

Míra konkordance pro autismus byla stanovena na téměř 90 % v případě monozygotních dvojčat a 2 - 10 % u dvojčat dizygotních, což činí autismus jedním z nejvíce geneticky ovlivněných psychických onemocnění (Folstein *et al.* 2001). Jelikož míra konkordance ale nedosahuje 100 %, je zřejmé, že příčiny onemocnění nejsou čistě genetické, ale podílí se i další negenetické faktory, což výzkum značně ztěžuje.

Nedávné celogenomové analýzy naznačují, že na fenotypovém projevu tohoto onemocnění se může podílet až 1000 genů a zřejmě několik stovek vzácných mutací se podílí na patogenezi onemocnění (Uracca *et al.* 2013, Krumm *et al.* 2014). Za pomoci cytogenetických metod bylo vyšetřeno velké množství chromozomálních abnormalit, jako jsou translokace, inverze, delece či duplikace. Kandidátní geny pro toto onemocnění se často nacházejí právě v těchto oblastech náchylných ke strukturním aberacím. Některé z těchto genů a jejich umístění jsou uvedeny v tabulce č. 1. a dále v tabulce č. 2. V posledních letech je velký význam přisuzován i *de novo* vzniklým CNV v určité části genomu (Krumm *et al.* 2014). Určitou roli hrají i epigenetické příčiny, a to především změny metylačního vzorce (Hosák *et al.* 2015).

Autismus tedy můžeme chápat jakožto zástupce psychických chorob, jejichž příčina je velice komplexní a má silnou genetickou komponentu. Rozdělení etiologie autismu je uvedeno v grafu č. 1. Z hlediska příčiny můžeme autismus rozdělit do dvou skupin, a to na syndromický a idiopatický.



Graf č. 1: Z uvedeného grafu vyplývá, že genetická příčina autismu byla doposud identifikována u cca 20-30 % pacientů. U zbylých více než 70 % zůstává etiologie tohoto onemocnění nejasná. (Guo Hui *et al.* 2011).

3.2.1 Syndromický autismus

Syndromický autismus je asociován s jinými genetickými syndromy (tabulka č. 1), přičemž jejich patofyziologie bývá velice obdobná a spojena s mutacemi v genech, jejichž produkty mají význam v morfogenezi a synaptogenezi, či vývoji nervové soustavy.

Tabulka č. 1: Tabulka uvádějící zastoupení autismu na vybraných syndromech (upraveno dle Guo Hui *et al.* 2011).

Syndrom	Geny	Zastoupení autismu
Syndrom fragilního X	<i>FMRI</i>	25 % u mužů, 6 % u žen
Tuberózní skleróza	<i>TSC1/2</i>	25 %
Angelmanův syndrom	<i>UBE3A</i>	40 %
Smithův-Lemliův-Opitzův syndrom	<i>DHCR7</i>	50 %
Joubertův syndrom	několik lokusů	25 %

3.2.2 Idiopatický autismus

Idiopatický autismus většinou vzniká genetickým odchýlením, jako jsou například různé mutace genů, chromozomální aberace, či zmiňované *de novo* vzniklé CNV. V následující části textu budou zmíněny některé genetické faktory, podílející se na projevu tohoto onemocnění. S autismem je asociováno hned několik skupin genů, například geny ovlivňující synaptogenezi. V závěru kapitoly jsou zmíněny některé poznatky zahrnující problematiku *de novo* vzniklých CNV.

3.2.2.1 Geny asociované s idiopatickým autismem

Správný vývoj synapsí je velmi důležitý nejen pro jejich další fungování ale i pro správný vývoj CNS. Mutace v postsynaptické oblasti způsobují abnormality proteinů, jejichž následkem mohou vznikat některá psychická onemocnění, jako je právě autismus, nebo schizofrenie (Jamain *et al.* 2003). Mezi hlavní kandidátní geny patří neurexiny (*NRXN*), neurologiny (*NLGN*) a *SHANK* (SH and multiple ankyrin repeat domains), což jsou geny kódující proteiny důležité pro maturaci, formaci neuronů a stabilizaci synapsí. Některé konkrétní geny jsou uvedeny v tabulce níže (Jamain *et al.* 2003).

Tabulka č. 2: Příklady některých genů důležitých pro správné fungování synapsí, názvy kódujících proteinů a lokace (Jamain *et al.* 2003).

Gen	Protein	Chromozomální lokalizace
<i>NRXN1</i>	Neurexin 1	2p16.3
<i>NLGN3</i>	Neurologin 3	Xq28
<i>NLGN4</i>	Neurologin 4	Xp22.33
<i>SHANK3</i>	SH3 and multiple ankyrin repeat domains	22q11
<i>SHANK2</i>	SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 2	11q13.3-q13.4

V těchto uvedených genech bylo identifikováno několik typů mutací. Neurexiny jsou mediátory ovlivňující Ca²⁺ kanály, čímž regulují uvolňování neurotransmiterů (Zhang *et al.* 2005). Studie odhalily především mutace typu *missense* nebo sestřihové varianty v genu *NRXN1*, přičemž i jemné změny v tomto genu mohou zvyšovat náchylnost pro rozvoj autismu (Guo Hui *et al.* 2011).

Mezi další kandidáty patří zmiňované geny *NLGN3* a *NLGN4* kódující protein neurologin, který je důležitý pro správný přenos nervového signálu. Tyto geny byly také identifikovány jako jedny z prvních, protože v místě výskytu genu *NLGN4* byly pozorovány chromozomální delece *de novo*. Mutací v těchto genech bylo identifikováno hned několik. Například mutace genu *NLGN3* způsobuje poškození vesikulového transportu neurologinů k buněčné membráně, a tím k jejich hromadění v endoplazmatickém retikulu. Následně dochází k narušení stability synapsí a snižuje se indukce jejich tvorby (Jamain *et al.* 2003). Další mutace v tomto genu snižuje synaptický přenos v hipokampálních pyrimidových buňkách zprostředkovaný AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxalon) receptory (Etherton *et al.* 2011).

Poslední zmíněnou skupinou genů jsou geny *SHANK*, mimo jiné regulující strukturní organizaci dendritických trnů, a jsou vazebným partnerem pro neuregulin (Guo Hui *et al.* 2011). Z hlediska autismu jsou důležité konkrétně *SHANK2* a *SHANK3*, které kódují „scaffold“ proteiny signálních kaskád. Tyto proteiny jsou lokalizovány zejména v postsynaptické denzitě, kde k aktinovému cytoskeletu připojují iontové kanály, receptory neurotransmiterů a další membránové proteiny (Hayashi *et al.* 2009). Jsou exprimovány především v mozkové kůře a mozečku, kde díky vazbě na neuregulin tvoří synapse. Mutace v genu *SHANK3* byly identifikovány i u dalších onemocnění, jako je schizofrenie, Tourettův syndrom, či ADHD.

Ztráta jedné z alel *SHANK2* vede ke snižování počtu synapsí *in vitro*, což je zapříčiněno především bodovými mutacemi, jako jsou delece nebo inserce v tomto genu (Leblond *et al.* 2012).

3.2.2.2 Variabilita v počtu kopií (CNV)

CNV jsou definovány jako segmenty DNA o velikosti minimálně 1 kb, jejichž počet kopií v genomu se odlišuje od počtu kopií referenčního genomu (Redon *et al.* 2006). Právě některé z těchto CNV mohou být ve skutečnosti mutace zprostředkované specifickou lokusovou genovou nestabilitou, přičemž mnoho těchto stejných CNV je pozorováno u pacientů s mentální retardací, autismem, epilepsií, bipolární poruchou nebo schizofrenií (Sharp *et al.* 2006).

CNV se vyskytují především jako heterozygotní delece a duplikace, přičemž tyto mutace mění především genovou dózi (Krumm *et al.* 2014). Data ze sekvenování CNV exomu naznačují, že jednotlivě žádný gen nepředstavuje více než 1 % příčiny autismu. Ukazuje se, že spíše kombinací několika až stovek těchto vzácných mutací, mohou vést k rozvoji PAS (Krumm *et al.* 2014, Levy *et al.* 2011). Studie s vyšším rozlišením odhadují, že 8 % sporadických případů PAS vykazovalo *de novo* CNV, ve srovnání s pouhými 2 % u zdravých pacientů (Sanders *et al.* 2011, Levy *et al.* 2011).

3.3 Psychická onemocnění asociovaná s funkcí neurotransmiterů

Neurotransmitery jsou skupinou látek, které se podílejí na přenosu chemického signálu mezi synapsemi neuronů. Tyto látky jsou následně členěny do několika systémů, přičemž ve své práci se zaměřím především na monoaminergní systém a glutamatergní systém, jež jsou hojně studovány ve vztahu k psychickým chorobám. Tyto systémy jsou velmi důležité pro fungování CNS vůbec, například pro udržení psychické rovnováhy, správné fungování paměti, udržení soustředěnosti, zdravý spánek a celou řadu dalších funkcí.

V této kapitole se budu zabývat chorobami, které mohou být způsobeny nesprávnou funkcí těchto systémů. U některých genů, důležitých pro zmíněné systémy, byl zaznamenán vysoký výskyt polymorfismu, který může přispívat k rozvoji určitých psychických onemocnění. Některé z těchto polymorfismů budou dále blíže charakterizovány. Je důležité zmínit, že doposud nebyla definována jasná příčina vzniku uvedených chorob, a to především proto, že onemocnění jsou multifaktoriální.

3.3.1 Neurotransmisní systémy

Monoaminergní systém zahrnuje systém katecholaminergní, syntetizující dopamin a noradrenalin, a systém serotoninergní syntetizující serotonin. Dopamin se vytváří v hypotalamu a jeho neurony se nachází především v *substantia nigra*, přičemž ale jeho dráhy zasahují do mnoha částí CNS a má také rozmanité spektrum funkcí. Dopamin je v mozku uvolňován v místě synapsí, kde se váže na dopaminové receptory a tím umožňuje přenos nervového vzruchu. Dopaminergní systém je důležitý pro správné fungování motorických funkcí, paměti, pozornosti, ale také hraje důležitou roli v centru odměn, zapříčiňující navození příjemných pocitů. Právě narušení tohoto systému bylo pozorováno ve spojitosti s bipolární poruchou a schizofrenií, o kterých se budu podrobněji zmiňovat v další části textu.

Serotonin (5-hydroxytryptamin 5-HT) je převážně obsažen v krevních destičkách, trávicí soustavě a v menší míře v CNS, kde funguje právě jako neurotransmiter. Nedostatek serotoninu může způsobovat deprese, úzkosti, poruchy spánku, ale i podrážděnost a agresivitu. Neurony obsahující 5-HT receptory se nachází především v částech limbického systému a mozkové kůře, přičemž soustavy neuronů serotonergního systému jsou obsaženy v prodloužené míše, mostu, středním mozku a mezimozku. Serotonin působí na 5-HT receptory, a tím ovlivňuje integritu synapsí či plasticitu neuronů, jejich poškození se tedy projeví na procesu nálad. Mimo serotonergní mají na 5-HT receptory vliv i na dopaminergní, glutamatergní, či GABAergní systémy. Je tedy důležité zmínit, že veškeré tyto systémy jsou úzce propojeny a změny v jednom systému, mohou vyvolat změny v jiném.

Noradrenalin je řazen mezi stresové hormony a úzce spolupracuje s adrenalinem a dopaminem. Podílí se především na zvýšení srdečního tepu a okysličování organismu při nadměrné fyzické aktivitě.

3.3.2 Příklady onemocnění asociovaných s poruchou neurotransmiterů

Psychická onemocnění mají velkou souvislost s poruchami neurotransmiterů, což vyplývá z jejich funkce. U následně zmíněných onemocnění je příčina velice komplexní a není neobvyklá ani komorbidita mezi těmito poruchami, mimo jiné kvůli často obdobné etiopatogenezi (Freeman *et al.* 2002). Předpokládá se tedy polygenní způsob genetické podmíněnosti, kdy se vlivem okolního prostředí mohou rozvíjet určité genetické predispozice.

3.3.2.1 Úzkostné poruchy

Úzkost je pocit psychického napětí, strach z něčeho, co není racionálně odůvodněno. Tento pocit vede ke strnulosti, nekonzistentním myšlenkám, čímž zhoršuje soustředění a někdy tento nakumulovaný stres může vést i k afektivnímu jednání. I úzkostem předcházejí určité genetické predispozice, nicméně hlavní důraz je kladen především na faktory vnějšího prostředí, které tyto predispozice značně ovlivňují. Obecněji by se dalo říci, že jde o souhru dvou faktorů, dispozice („zranitelnosti“) a zátěže („stresu“) (Raboch *et al.* 2001).

Heritabilita úzkostných poruch bývá z hlediska psychických onemocnění jedna z nejnižších a je stanovena mezi 0,2 a 0,4 (Nurnberger *et al.* 1998). Přesto je studium úzkostných poruch velice důležité, jelikož může mít souvislost s jinými psychickými poruchami, jako jsou například poruchy příjmu potravy, různé závislosti a deprese. V rámci těchto uvedených poruch, z hlediska příčiny, je hlavní důraz kladen především na působení

vnějších faktorů, které spíše mohou rozvíjet určité genetické predispozice. V případě těchto poruch, se tedy z genetického hlediska jedná spíše o zvýšenou pravděpodobnost výskytu. Obecně platí, že čím větším stresovým faktorům je jedinec vystaven, tím více se může tato predispozice umocňovat. Není jasné, zda hůře působí nárazové stresové situace, či dlouhodobě kumulovaný stres, nicméně vzájemně se tyto možnosti nevylučují. Problémem taky může být, že je prakticky nemožné měřit úroveň stresových faktorů, a to i proto, že každý může určité situace prožívat jinak a vnímání těchto situací je tedy značně individuální (Paulík 2017).

Úzkostné poruchy nicméně mají souvislost i s dalšími závažnými psychickými onemocněními, jako je například schizofrenie, bipolární porucha, či obsedantně kompulzivní porucha (Bosanac *et al.* 2016). U těchto poruch jsou na vině naopak převážně genetické predispozice, přičemž pocity úzkosti a velká stresová zátěž mohou tato onemocnění umocňovat a rozvíjet. Tento pocit tedy může vyústit až v rozvoj určitého psychického onemocnění. Jakým směrem se bude rozvíjet, záleží především na vlivech okolního prostředí, s jakými stresovými situacemi a v jakém množství se jedinec během svého života setká (Bosanac *et al.* 2016). Nicméně z biologického hlediska to mohou být i různá infekční onemocnění, hormonální výkyvy, či problémy imunologické (Kiecolt-Glaser *et al.* 2002).

Příkladem genetické predispozice pro rozvoj úzkosti, může být například serotoninový transportér 5-HTT, který hraje důležitou roli v serotonergní neurotransmisí, jelikož zpětným vychytáváním 5-HT ze synapse snižuje hladinu serotoninu v mozku. Gen pro tento transportér je značně polymorfní a patří mezi nejsledovanější geny v souvislosti s psychickými onemocněními. Právě tato značná polymorfie může být také důvodem, proč je následná patogeneze v populaci tak variabilní. U 5-HTT genu jsou sledovány dvě základní varianty - krátká (S) a dlouhá (L) (Glatz *et al.* 2003). Jejich délka je určena v promotorové části genu repetitivními sekvencemi. Tato oblast je označována jako 5-HTTLPR (Heils *et al.* 1996).

Krátká varianta může být u homozygotů příčinou právě vyšší senzitivity na okolní vlivy, jejichž následkem jsou pak pocity úzkosti, strachu až deprese, a to především díky následné nižší transkripční činnosti genového promotoru (Caspi *et al.* 2003). U pacientů s krátkou alelou pro tento transportér je pozorováno menší množství šedé hmoty v amygdale a části cingula. Tato atrofie následně předchází vzniku deprese, přičemž těžší psychotraumatizující událost pak může být spouštěcím mechanismem (Hariri *et al.* 2002).

Naopak dlouhá varianta L je spojována s vyšší agresivitou, emoční nestabilitou a psychomotorickým neklidem (Hessl *et al.* 2008, Manor *et al.* 2001). U homozygotů má ale protektivní efekt proti rozvoji deprese po mozkových mrtvicích u starších osob (Rutledge *et al.* 2001), nebo byla také shledána prediktorem pozdějšího nástupu depresivních symptomů u Alzheimerovy choroby a vaskulárních demencí (Steiger *et al.* 2005).

Polymorfismy genu pro tento transportér jsou také spojovány se schizofrenií, sebevražedným chováním, afektivními poruchami, autismem, či citlivostí k závislosti na návykových látkách nebo alkoholu (Glatz *et al.* 2003, Guhathakurta *et al.* 2006, Mann 2013).

3.3.2.2 Poruchy příjmu potravy

Mezi poruchy příjmu potravy (PPP) jsou řazena onemocnění, jako je mentální anorexie (AN) a mentální bulimie (BN). Doposud není známa přesná etiologie těchto onemocnění, nicméně předpokládá se, že jde o velice komplexní příčiny, v nichž jsou zahrnuty určité genetické a biologické predispozice spolu s environmentálními, sociokulturními a psychickými faktory (Campbell *et al.* 2014). Dvojčecí studie prokázaly jistou heritabilitu těchto onemocnění, přičemž pro AN se odhaduje 0,33-0,84 a pro BN 0,28-0,83 (Sigel *et al.* 2008, Strober *et al.* 2000). U příbuzných lidí s těmito poruchami se riziko rozvoje poruch příjmu potravy zvyšuje 7-12krát (Lilenfeld *et al.* 1998, Trace *et al.* 2013). Je tedy zřejmé, že určitou roli hrají genetické faktory. Výzkum tohoto onemocnění je velice důležitý už kvůli tomu, že PPP mají nejvyšší mortalitu mezi psychickými onemocněními vůbec (Hoang *et al.* 2014).

I u PPP hraje velký význam 5-HTT, není tedy neobvyklé, že spolu s PPP se vyskytují pocity úzkosti a deprese. V tomto případě je na 5-HTT nahlíženo jako na systém, který reguluje příjem sacharidů a navozuje pocit sytosti (Shor-Posner *et al.* 1986). V tomto případě se větší význam přikládá alele S, s níž je spjata nižší transkripční aktivita 5-HTT a tím zvýšená koncentrace serotoninu, jež může být jednou z příčin tohoto onemocnění (Bailer *et al.* 2007a). Některé studie se kromě transportéru 5-HTT zaměřují i na serotoninové receptory, konkrétně na některé polymorfismy genů souvisejících s tímto systémem, a dále celkově na katecholaminergní systém. Na vzniku onemocnění se podílí i CNV a určitý význam mají také epigenetické faktory (Bulik *et al.* 2016).

Zvýšená aktivita 5-HTT transportéru, CNV, či epigenetické faktory byly pozorovány i u jiných onemocnění, jako je schizofrenie, bipolární porucha, obsedantně kompulzivní

porucha. To by mohlo vysvětlovat, proč jsou PPP s těmi poruchami často komorbidní. Komorbidita je pozorována i s autismem, či různými poruchami pozornosti (Lee *et al.* 2013, Shor-Posner *et al.* 1986).

3.3.2.3 Schizofrenie

Pojmem schizofrenie rozumíme soubor několika závažných psychických onemocnění, která se projevují především narušením integrity psychických pochodů. Mezi hlavní symptomy patří poruchy vnímání, myšlení, ale třeba i narušení kognitivních schopností a v případě závažnější formy schizofrenie i bludy a halucinace. Neobvyklé není ani afektivní jednání, nebo naopak asociální chování a pocity úzkosti, či deprese (Hoschl *et al.* 2004). Během života se mohou projevy onemocnění měnit a to právě v závislosti na situaci, v jaké se pacient nachází a samozřejmě také velký vliv má právě zmiňované vnější prostředí či užívání návykových látek, především kanabinoidů (Semple *et al.* 2005).

Nedostatečné okysličení během porodu, či virové infekce matky v těhotenství mohou značně přispívat k rozvoji onemocnění, popřípadě k určitým predispozicím (Weinberger 1987). Je důležité zmínit, že doposud nebyla definována jasná příčina vzniku schizofrenie a to především proto, že onemocnění je značně multifaktoriální. Premorbidní známky schizofrenie mohou být pozorovány už v dětství a projevovat se mohou například nižší svědomitostí, sklonem k závislostem, či dráždivostí, ale také horší emoční stabilitou, což se může projevit právě úzkostnými stavy, které mohou být negativními vlivy okolního prostředí umocňovány, a tím vyústit až v rozvoj schizofrenie (Norman *et al.* 2005). Z duševních poruch je u schizofrenie pozorována nejvyšší heritabilita, která se pohybuje v rozmezí 0,6 až 0,8 (Hosák *et al.* 2015). U onemocnění spadajících pod diagnózu schizofrenie je předpokládána vysoká genetická predispozice a byla nalezena již celá řada genů a genetických mutací, které mohou hrát důležitou roli v manifestaci onemocnění. Nicméně dané onemocnění je značně heterogenní a to nejen svými projevy, ale také na genetické úrovni, přičemž některé možné příčiny budou následně zmíněny. Prevalence schizofrenie v populaci se pohybuje okolo 1 % (Jablensky *et al.* 1997)

3.3.2.4 Bipolární porucha

Bipolární porucha, nebo také bipolární afektivní porucha je manické depresivní onemocnění charakteristické především střídáním manických a depresivních fází. Pokud bychom tyto fáze rozdělili, můžeme v souvislosti s bipolární poruchou hovořit i o závažné

depresi, která může mít v určitých případech podobnou etiologii. Lidé diagnostikovaní pouze s manickou fází se vyskytují pouze ojediněle a jedná se spíše o raritu. Manická fáze se vyznačuje pocity euforie, zvýšeným sebevědomím a zrychlenými duševními pocity. Typická je i expanzivní nálada, kdy může být dotýčný i značně afektivní. V depresivní fázi pak dochází k poklesu této energie, snížení sebevědomí a k pocitu méněcennosti (Häfner *et al.* 1999). Dále je s tímto spojeno i časté asociální chování, na rozdíl od fáze manické, kdy je typická potřeba sociálního kontaktu. V této fázi není neobvyklá porucha spánku a úzkost, která může vyústit až v sebevražedné jednání. Jak již bylo zmíněno výše, v některých případech se mohou objevit i psychotické příznaky ve formě bludů, vtíravých myšlenek, paranoia, stejně jako u schizofrenie. V případě schizofrenie tyto symptomy vychází spíše ze sníženého sebevědomí, zatímco u bipolární poruchy jde o poruchu nálady. Diferenciální diagnóza se upřesňuje až po dlouhodobém pozorování, jelikož může být obtížné odlišit depresivní fázi od schizofrenie (Osby *et al.* 2001, Kravariti *et al.* 2005).

I toto onemocnění je stejně jako v případě schizofrenie silně geneticky podmíněno, ovšem stejně tak je velmi heterogenní. Genetické predispozice se začínají umocňovat především v období dospívání, což platí i v případě schizofrenie, jelikož toto období je často spojené i s velkým stresem. Prevalence bipolární poruchy se odhaduje mezi 0,8-2,6 %, zatímco u deprese je přibližně 15 % v populaci (Kato *et al.* 2007). V případě deprese je role genetických faktorů značně menší a větší vliv má okolní prostředí, než je tomu u bipolární poruchy.

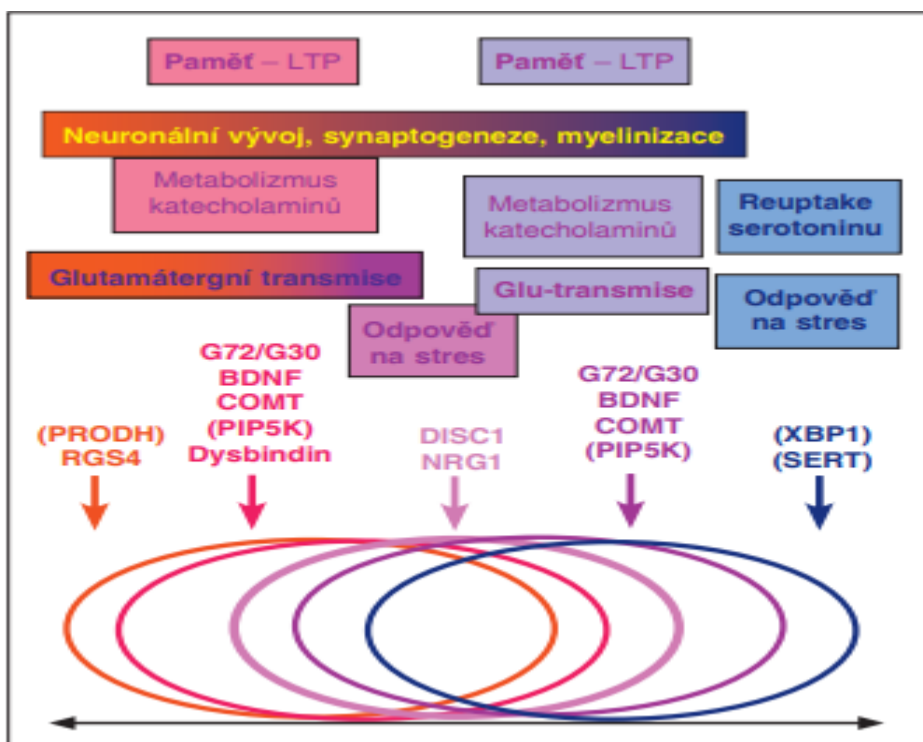
3.3.2.5 Genetické faktory schizofrenie a bipolární poruchy

Ačkoliv jsou obě poruchy diagnostikovány odlišně, schizofrenie je klasifikována jako porucha psychotická a bipolární porucha jako afektivní, mohou se shodovat v určitých příznacích, především psychotických, a mít tedy obdobné genetické pozadí. Klinický překryv mezi bipolární poruchou a schizofrenií je možné pozorovat i ve studiích mortality a somatické komorbidity, kdy obě tyto poruchy sdílejí hlavní příčiny morbidity a mortality, zejména vysokou míru sebevražd ve Spojených státech, Quebecu, Kostarice, Finsku a Etiopii (Torrey *et al.* 1999).

Rozdíl ve výskytu těchto chorob poskytují i psychosociální ukazatele. Bipolární porucha je pozorována častěji u vyšších socioekonomických skupin, zatímco rozvoj schizofrenie má vztah spíše k příslušnosti k minoritním skupinám a k migraci (Cantor-Graae *et al.* 2005). Není neobvyklé, že pacienti s diagnostikovanou schizofrenií vykazují nižší IQ,

čímž se zabývali i Reichenberg a spoluautoři v Izraeli u 556 758 mladistvých. Výsledky tohoto výzkumu jsou překvapující. Vyšší výskyt schizofrenie byl objeven u osob, jejichž IQ bylo sníženo o více než 20 bodů od normy, než u jedinců s IQ 20 bodů nad normou, a to 3,4 krát (Reichenberg *et al.* 2005).

Z hlediska genetiky mohou výše zmíněné projevy způsobovat mutace v několika genech a to především v těch, které jsou zodpovědné za správný vývoj mozku, synaptogenezi, ale také v genech podílejících se na serotoninergním, dopaminergním a glutamatergním systému (Hosák *et al.* 2015). Jedná se například o geny *neuregulin 1* (8p), *dysbindin-1* (6p), *DAAO* (D-aminoacidoxidáza; 12q), *RGS4* (regulátor signalizace spojené s G-proteiny 4; 1q), *PRODH* (prolin dehydrogenáza; 22q), *DISC1* (Disrupted in Schizophrenia 1; 1q) a mnoho dalších (viz obrázek č. 2) (Craddock *et al.* 2006). Tyto geny jsou značně polymorfni, což je zřejmě i jedním z důvodů heterogenity projevu onemocnění.

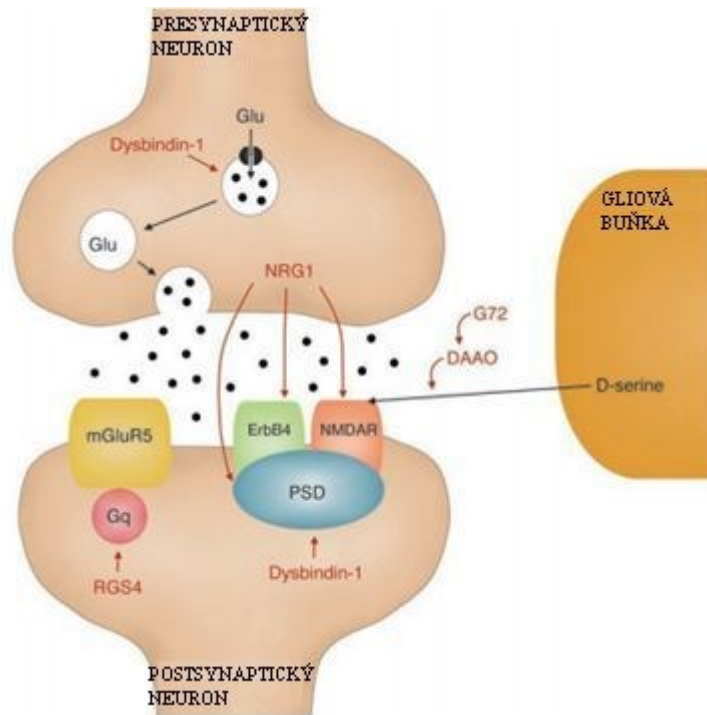


Obrázek č. 2: Na obrázku můžeme pomocí znázorněných elips vidět, jak se překrývají sety genů ovlivňující například katecholaminergní, serotoninergní systém. Červeně – geny ovlivňující rozvoj SCZ, odstíny fialové – geny pro poruchy s psychotickými a afektivními symptomy, modře – geny ovlivňující poruchy nálady; SERT – serotoninový transportér (Craddock *et al.* 2006).

Na etiopatogenezi se podílí především právě geny *neuregulin 1* (*NRG1*) a *dysbindin-1* (*DTNBPI*), které hrají důležitou roli v glutamatergním systému, z níž vyplývá glutamatergní hypotéza rozvoje schizofrenie (Harrison *et al.* 2005). Ta předpokládá, že snížená glutamatergní neurotransmise může ohrozit plasticitu mozku a tvorbu synapsí. To pak může

souviset s určitými příznaky schizofrenie, jako jsou snížené kognitivní schopnosti, nebo nižší intelektuální výkonnost, což souvisí i s neurovývojovou hypotézou vzniku schizofrenie, jež zahrnuje i mutace ve výše zmíněných genech. Protein kódovaný genem *NRG1* je z hlediska schizofrenie významný především svou funkcí při regulaci exprese podjednotek *NMDA* receptoru postsynaptické membrány, čímž následně díky zvýšené expresi podjednotky *NR2C* dochází k aktivaci *erbB4* receptoru a fosforylaci *NR2C*. Receptor je poté aktivní a může dojít k navázání určitého mediátoru. *NRG1* je tedy velmi důležitý pro glutamatergní transmissi a jeho mutace může vést ke změnám, jež přispívají ke vzniku schizofrenie (Moghaddam 2003). *NRG1* se dále podílí na růstu gliových buněk a migraci neuronů, což se taktéž může projevit v patofyziologii onemocnění, a to například sníženým výskytem oligodendrocytů v mozku (Hof *et al.* 2003).

Dysbindin-1 se uplatňuje především v glutamatergní transmissi a to tím, že inhibuje transport glutamátu mezi synapsemi. Je exprimován v neuronech hned v několika částech mozku, jeho mutace tedy vede k vážnému narušení signalizace mezi neurony a narušení vývoje mozku. V patofyziologii onemocnění se poté tato mutace projeví snížením hladiny proteinu v hipokampu a prefrontální kůře mozku. Na obrázku č. 3 lze vidět zapojení výše zmíněných proteinů v glutamatergické synapsi (Owen *et al.* 2004, Talbot *et al.*, 2004).



Obrázek č. 3: Na obrázku můžeme vidět znázornění glutamatergické synapse a několika zapojených genů, které ovlivňují náchylnost ke vzniku schizofrenie. Jedná se o geny dysbindin-1, neuregulin 1 (NRG1) a G72. Dále také o geny pro D-aminokyseliny oxidázy (DAAO) a regulátory signalizace G proteinu 4 (RGS4). Tyto zmíněné geny mají vliv na synaptickou funkci glutamátu (Glu). Například dysbindin-1 může ovlivnit expresi, syntézu nebo degradaci VGlutT-1 a je součástí postsynaptické density (PSD). NRG1 je přítomen v glutamátových synaptických vezikulech, reguluje expresi N-methyl-D-aspartátových receptorů (NMDAR), aktivuje receptory ErbB4, které kolokalizují s NMDAR a interaguje s PSD. G72 interaguje s DAAO, který oxiduje D-serin, endogenní modulátor NMDAR. RGS4 je negativní regulátor receptorů spojených s G proteinem, zejména metabotropního glutamátového receptoru 5 (mGluR5), a to prostřednictvím jeho účinků na G protein Gq (Owen *et al.* 2004).

Pro správné fungování mozku je velice důležitý i zmiňovaný dopaminergní systém, jež v člověku vyvolává pocit uspokojení, podílí se totiž na procesu odměny a následného pocitu štěstí. Neurotransmitterem tohoto systému je dopamin. Právě nadbytek dopaminu se projevuje u schizofrenie a dalších schizoidních poruch, kde v důsledku současného přenosu velkého počtu informací dochází k tvorbě bludů a halucinacím, poněvadž mozek není schopen takové množství zpracovat. Tento proces pak může vést k dalším projevům, jako jsou celkové zkreslení vnímání reality, strach či úzkost. Některé geny mající vliv na funkci dopaminergního systému leží v oblasti 22q11, přičemž určité polymorfismy těchto genů pak mohou přispívat k rozvoji psychózy. Zde se nachází například i gen *COMT* pro katechol-O-metyltransferázu, která značně ovlivňuje hladinu dopaminu v mozku. Bylo zjištěno, že polymorfismus Val158Met tohoto genu, přispívá k rozvoji psychózy. Dále se zde nachází i gen *PRODH* pro prolin dehydrogenázu (Liu *et al.* 2002).

Pokud v této oblasti dojde k delecii, může se projevit vrozeným DiGeorgovým syndromem, jež je díky této delecii běžně doprovázen právě rozvojem schizofrenie (van Amelsvoort 2004). Katechol-O-methyltransferáza (COMT) je enzym podílející se na inaktivaci katecholaminových neurotransmiterů dopaminu a noradrenalinu. Gen *COMT* je umístěn na chromozomu 22 v oblasti 22q11.1-q11.2. Přítomnost jedné nebo druhé kodominantní alely (G nebo A) ovlivňuje proces zařazování příslušné AMK, valinu nebo methioninu, do bílkovinného řetězce enzymu. Enzymatická aktivita *COMT* je pak nejvyšší u genotypu Val/Val a nejnižší u homozygotů Met/Met s čtyřnásobným rozdílem aktivity (Lachman *et al.* 1996). Právě polymorfismus Val158Met genu *COMT* je spojován s mnoha psychickými onemocněními, mezi něž patří i schizofrenie, či bipolární porucha, případně též se závislostmi na některých návykových látkách, například pervitinu (McKetin *et al.* 2006).

Gen *G72* se nachází na lokusu 13q34 a v současné době je hojně studována jeho role v patogenezi jak schizofrenie, tak bipolární poruchy. Kóduje aktivátor oxidázy D-aminokyseliny (DAOA), který aktivuje D-aminokyselinovou oxidázu (DAAO), jež je jedním z kandidátních enzymů metabolizující D-serin. Několik studií naznačilo souvislost mezi *G72* a perzekučními bludy či psychózou, než se samotnou bipolární poruchou, což vysvětluje i překryv v patogenezi schizofrenie (Schulze *et al.* 2005, Addington *et al.* 2004). Je zřejmé, že *G72* je jeden z nejslibnějších kandidátních genů, ale je ještě předčasné říct, že *G72* je genetickým rizikovým faktorem pro bipolární poruchu.

K další mutaci, která je spojována s rozvojem schizofrenie, dochází v genu pro protein DISC1. Konkrétně polymorfismus hCV1650649 genu *DISC1* je asociován s neurokognitivní výkonností. Snížená exprese tohoto genu vede k poškození tvorby mikrotubulů, čímž dochází k narušení migrace neuronů a růstu axonů v orbitofrontální kůře. Orbitofrontální kůra je projena s prefrontální kůrou, u níž se nejen u schizofrenie předpokládá narušení paměti a celkově některých kognitivních funkcí (Perlstein *et al.* 2001). *DISC1* je široce exprimován v neuronech, kde interaguje s mnoha bílkoviny a souvisí s mnoha funkcemi, jako je prodloužení neuritů, migrace neuronů, plasticita dendritů a signalizace neurotransmiterů (Porteous *et al.* 2006). Poslední výzkumy ale ukazují, že tato molekula má spoustu dalších funkcí, což výzkum značně stěžuje (Green *et al.* 2006).

4. Závěr

Cílem mé práce bylo představit základní možné způsoby, jimiž se v etiologii psychického onemocnění mohou uplatňovat genetické faktory, a doložit je na konkrétních příkladech. Vybraná psychická onemocnění jsem rozčlenila do tří skupin podle mechanismu jejich vzniku.

V první části jsem se zaměřila na Rettův syndrom, kde jsem se snažila poukázat na fakt, že i mutace v pouze jednom genu může zapříčinit vznik onemocnění. Konkrétně se jedná o mutace v genu *MECP2*, která zapříčiňuje stagnaci nervového vývoje téměř v 90 % případů RTT. Protein kódovaný genem *MECP2* působí jako represor transkripce a podílí se na procesu metylace DNA. Mutace v tomto genu tedy způsobuje chybné fungování tohoto procesu.

Za příklad odlišného typu jsem zvolila autismus, který představuje výrazně multifaktoriální onemocnění se silnou genetickou komponentou. Z výše zpracovaných informací vyplývá, že se na onemocnění podílejí stovky genů, u kterých je sledován vysoký polymorfismus. Mezi hlavní kandidáty patří geny podílející na synaptogenezi, jako jsou geny *NRXN1*, *NLGN3*, *NLGN4* nebo geny *SHANK* v případě idiopatického autismu. Některé druhy autismu se mohou projevovat i s určitými Mendelovskými poruchami, v tomto případě potom hovoříme o takzvaném syndromickém autismu. Příčinou jsou různé chromozomální abnormality, vzácné *de novo* CNV, některé poruchy s Mendelovskou dědičností a další mutace. Podstatná část tohoto onemocnění však zůstává stále neznámá.

V poslední části své práce jsem se zaměřila na poruchy, které jsou spjaté s nesprávnou funkcí neurotransmiterů. Zde je možné ilustrovat, jak poruchy jednoho komplexního biologického systému (vznikající v důsledku širokého spektra genetických mutací, jež ovšem postihují geny spojené právě s tímto jedním systémem) mohou vyústit do několika různých onemocnění, a to v závislosti na řadě vnějších i vnitřních faktorů. Příkladem této dysfunkce jsou úzkostné poruchy, které pramení z určitých genetických predispozic (jako například „zranitelnost“), ale jsou značně ovlivňovány a rozvíjeny faktory vnějšího prostředí (jako například stres, náročné životní situace). Tato spojitost byla zjištěna u řady chorob - jak u výše zmíněné úzkostné poruchy, tak dále i u poruchy příjmu potravy, schizofrenie, či u bipolární poruchy. Jednoznačná genetická predispozice těchto onemocnění nebyla doposud objasněna, nicméně se předpokládá, že se jedná o kombinaci několika stovek genů.

Z práce vyplývá, že určité působení genetických faktorů se u psychických chorob vyskytuje, ale u velké většiny hrají roli i další faktory, jako je například zmíněné vnější prostředí. U chorob spojených s mentální retardací, jako je například uvedený Rettův syndrom, je význam genetických faktorů vysoký. Stejně tak u autismu sledujeme poměrně velké zastoupení genetických faktorů, nicméně záleží i na závažnosti projevů nemoci. Nižší zastoupení genetických faktorů je sledováno například u úzkostných poruch, poruch příjmu potravy, či depresí, kdy se větší význam přikládá vnějším faktorům. Zmíněná schizofrenie i bipolární porucha dle mého názoru stojí na hraně, kdy z použitých zdrojů vyplývá, že závažnost klinických projevů taktéž značně ovlivňuje okolní prostředí. Některá z uvedených onemocnění jsou velmi komorbiditní, či se dokonce místy diagnosticky prolínají a nalézáme u nich jisté podobnosti. A to jak genetické, tak klinické. Jedním z důvodů tohoto překryvu může být, že určitá mutace může mít za následek konkrétní příznak (např. deprese), ale tento příznak se projevuje u více onemocnění (bipolární porucha, schizofrenie, poruchy příjmu potravy). Je tedy důležité pozorovat fenotypové projevy poruchy nejen komplexně, ale i parciálně.

Zajímavé by bylo porovnávat pacienty i dle geografické oblasti, či vyvstává otázka, zda by pacient se stejným genomem trpěl stejnými projevy, jako jiný v odlišných životních podmínkách. Jsou to totiž právě i odlišné vnější podmínky, které jsou důvodem komplikovaného výzkumu, jelikož jsou prakticky neměřitelné.

Značná řada nejasností ohledně genetických příčin některých chorob vyplývá z omezených závěrů a možností výzkumu. Výzkum často naráží na úskalí jako je nedostatečný počet respondentů, a tím nepřináší validní data ze skupin pohlaví a různých věkových skupin. Pro úplné objasnění některých genetických predispozic je zapotřebí dalšího komplexního výzkumu.

V tématu mé práce lze nalézt možnosti jejího dalšího rozšíření. Je možné vybrat další poruchy a zaměřit se na sledování jejich genetického pozadí, popřípadě již zmíněné poruchy studovat například z hlediska fyziologie, psychologie, či sociologie. Zajímavé by bylo zpracovat zmíněná onemocnění i dle geografického rozšíření.

Seznam použité literatury:

Abrahamo A.L., Focaccia R., Gattaz W.F., 2005. Childhood meningitis increases the risk for adult schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2, 44-8.

Addington A.M., Gornick M., Sporn A.L., Gogtay N., Greenstein D., Lenane M., Gochman P., Baker N., Balkissoon R., Vakkalanka R.K., Weinberger D.R., Straub R.E., Rapoport J.L., 2004. Polymorphisms in the 13q33.2 gene *G72/G30* are associated with childhood-onset schizophrenia and psychosis not otherwise specified. *Biol Psychiatry* 55, 976-80.

Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M., Tran C.Q., Francke U., Zoghbi H.Y., 1999. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics* 23, 185-188.

Bailer U.F., Frank G.K., Henry S.E., Price J.C., Meltzer C.C., Becker C., Ziolkowski S.K., Mathis C.A., Wagner A., Barbarich-Marsteller N.C., Putnam K., Kaye W.H., 2007. Serotonin transporter binding after recovery from eating disorders. *Psychopharmacology* 195, 315–324.

Bienvenu T., Carrié A., de Roux N., Vinet M.C., Jonveaux P., Couvert P., Villard L., Arzimanoglou A., Beldjord C., Fontes M., Tardieu M., Chelly J., 2000. *MECP2* mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Human Molecular Genetics* 9, 1377-1384.

Bosanac P., Mancuso S.G., Castle D.J., 2016. Anxiety Symptoms in Psychotic Disorders: Results from the Second Australian National Mental Health Survey. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 10, 93-100.

Bulik C.M., Kleiman S.C., Yilmaz Z., 2016. Genetic epidemiology of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 29, 383-388.

Campbell K., Peebles R., 2014. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics* 134, 582-592.

Cantor-Graae E., Selten J.P., 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 162, 12-24.

Carter P., Downs J., Bebbington A., Williams S., Jacoby P., Kaufmann W.E., Leonard H., 2010. Stereotypical hand movements in 144 subjects with Rett syndrome from the population-based Australian database. *Movement disorders* 25, 282-288.

Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the *5-HTT* gene. *Science* 301, 386-389.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee S.H. et al., 2013. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381, 1371-1379.

Etherton M.R., Tabuchi K., Sharma M., Ko J., Südhof T.C., 2011. An autism-associated point mutation in the neuroligin cytoplasmic tail selectively impairs AMPA receptor-mediated synaptic transmission in hippocampus. *EMBO J* 30, 2908-2919.

Folstein S.E., Rosen-Sheidley B., 2001. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics* 2, 943-955.

Freeman M.P., Freeman S.A., McElroy S.L., 2002. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. *J.Affect Disord* 68, 1-23.

Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A., Pieretti M., Sutcliffe J.S., Richards S., Verkerk A.J., Holden J.J., Fenwick R.G.Jr, Warren S.T., 1991. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 67, 1047-1058.

Glatz K., Mössner R., Heils A., Lesch K.P., 2003. Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-HTT) expression is modulated by the 5-HTT gene-promotor-linked polymorphic region. *J Neurochem* 86, 1072-1078.

Green E.K., Norton N., Peirce T., Grozeva D., Kirov G., Owen M.J., O'Donovan M.C., Craddock N., 2006. Evidence that a *DISC1* frame-shift deletion associated with psychosis in a single family may not be a pathogenic mutation. *Mol Psychiatry* 11, 798-799.

Guhathakurta S., Ghosh S., Sinha S., Chatterjee A., Ahmed S., Chowdhury S.R., Gangopadhyay P.K., Ghosh S., Singh M., Usha R., 2006. Serotonin transporter promoter variants: Analysis in Indian autistic and control population. *Brain Res* 1092, 28-35.

Guo Hui, Hu Zhengmao, Zhao Jingping, Xia Kun, 2011. Genetics of autism spectrum disorders. *J Cent South Univ* 36, 703-711.

Guy J., Cheval H., Selfridge J., Bird A., 2011. The role of *MeCP2* in the brain. *Annu Rev Cell Dev Biol* 27, 631-652.

Häfner H., Löffler W., Maurer K., Hambrecht M., an der Heiden W., 1999. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 100, 105-118.

Hagberg B., 2005. Rett syndrome: long-term clinical follow-up experiences over four decades. *J Child Neurol* 20, 722–727.

Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O., 1983. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 14, 471-479.

Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R., 2002. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297, 400-403.

Hayashi M.K., Tang C., Verpelli C., Narayanan R., Stearns M.H., Xu R.M., Li H., Sala C., Hayashi Y., 2009. The postsynaptic density proteins Homer and Shank form a polymeric network structure. *Cell* 137, 159–171.

Hessl D., Tassone F., Cordeiro L., Koldewyn K., McCormick C., Green C., Wegelin J., Yuhas J., Hagerman R.J., 2008. Brief report: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome--moderating secondary genes in a "single gene" disorder. *J Autism Dev Disord* 38, 184-189.

Hoang U., Goldacre M., James A., 2014. Mortality following hospital discharge with a diagnosis of eating disorder: national record linkage study, England, 2001-2009. *Int J Eat Disord* 47, 507-515.

Hof P.R., Haroutunian V., Friedrich V.L.Jr., Byne W., Buitron C., Perl D .P., Davis K.L., 2003. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53, 1075-85.

- Hosák L., Kovařák A., Ustohal L., Látalová K., 2015.** Duševní poruchy – epigenetické mechanismy jejich vzniku a farmakologické léčby. *Psychiatrie pro praxi* 16, 45-48.
- Hosák L., Šilhán P., Hosáková J., 2013.** Genetika úzkostných poruch. *Psychiatrie pro praxi* 14, 7-9.
- Huppke P., Held M., Hanefeld F., Engel W., Laccone F., 2002.** Influence of mutation type and location on phenotype in 123 patients with Rett syndrome. *Neuropediatrics* 33, 63-68.
- Chahrour M., Zoghbi H.Y., 2007.** The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 56, 422-437.
- Christodoulou J., Grimm A., Maher T., Bennetts B., 2003.** RettBASE: The IRSA MECP2 variation database-a new mutation database in evolution. *Hum Mutat* 21, 466-472.
- Jablensky A., 1997.** The 100 - year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 28, 111-25.
- Jamain S., Quach H., Betancur C., Rastam M., Colineaux C., Gillberg I.C., Soderstrom H., Giros B., Leboyer M., Gillberg C., Bourgeron T., 2003.** Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics* 34, 27–29.
- Jan M.M., Dooley J.M., Gordon K.E., 1999.** Male Rett syndrome variant: Application of diagnostic criteria. *Pediatric Neurology* 20, 238–240.
- Jedele K.B., 2007.** The overlapping spectrum of Rett and Angelman syndromes: A clinical review. *Seminars in Pediatric* 14, 108-117.
- Kato T., 2007.** Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 61, 3-19.
- Kiecolt-Glaser J.K., McGuire L., Robles T.F., Glaser R., 2002.** Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. *Psychosom Med* 64, 15-28.
- Kravariti E., Dixon T., Frith C., Murray R., McGuire P., 2005.** Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 74, 221-31.
- Krumm N., O'Roak B.J., Shendure J., Eichler E.E., 2014.** A *de novo* convergence of autism genetics and molecular neuroscience. *Trends Neurosci* 37, 95-105.

Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T., Yu Y.M., Szumlanski C.L., Weinshilboum R.M., 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6, 243-250.

Leblond C.S., Heinrich J., Delorme R., Proepper C., Betancur C., Huguet G., Konyukh M., Chaste P., Ey E., Rastam M., Anckarsäter H., Nygren G., Gillberg I.C., Melke J., Toro R., Regnault B., Fauchereau F., Mercati O., Lemièrè N., Skuse D., Poot M., Holt R., Monaco A.P., Järvelä I., Kantojärvi K., Vanhala R., Curran S., Collier D.A., Bolton P., Chiochetti A., Klauck S.M., Poustka F., Freitag C.M., Waltes R., Kopp M., Duketis E., Bacchelli E., Minopoli F., Ruta L., Battaglia A., Mazzone L., Maestrini E., Sequeira A.F., Oliveira B., Vicente A., Oliveira G., Pinto D., Scherer S.W., Zelenika D., Delepine M., Lathrop M., Bonneau D., Guinchat V., Devillard F., Assouline B., Mouren M.C., Leboyer M., Gillberg C., Boeckers T.M., Bourgeron T., 2012. Genetic and functional analyses of *SHANK2* mutations suggest a multiple hit model of autism spectrum disorders. *PLoS Genet* 8, 1-17.

Levy D., Ronemus M., Yamrom B., Lee Y., Leotta A., Kendall J., Marks S., Lakshmi B., Pai D., Ye K., Buja A., Krieger A., Yoon S., Troge J., Rodgers L., Iossifov I., Wigler M., 2011. Rare *de novo* and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron* 70, 886-897.

Lilenfeld L.R., Kaye W.H., Greeno C.G., Merikangas K.R., Plotnicov K., Pollice C., Rao R., Strober M., Bulik C.M., Nagy L., 1998. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 55, 603-610.

Liu H., Heath S.C., Sobin C., Roos J.L., Galke B.L., Blundell M.L., Lenane M., Robertson B., Wijsman E.M., Rapoport J.L., Gogos J.A., Karayiorgou M., 2002. Genetic variation at the 22q11 *PRODH2/DGCR6* locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 3717-3722.

Mann J.J., 2013. The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368, 1-7.

- Manor I., Eisenberg J., Tyano S., Sever Y., Cohen H., Ebstein R.P., Kotler M., 2001.** Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105, 91-95.
- Matijevic T., Knezevic J., Slavica M., Pavelic J., 2009.** Rett syndrome: from the gene to the disease. *Eur Neurol* 61, 3–10.
- Matsuura T., Sutcliffe J.S., Fang P., Galjaard R.J., Jiang Y.H., Benton C.S., Rommens J.M., Beaudet A.L., 1997.** *De novo* truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (*UBE3A*) in Angelman syndrome. *Nature Genetics* 15, 74-77.
- McKetin R., McLaren J., Lubman DI., Hides L., 2006.** The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*.101, 1473-1478.
- Mnatzakanian G.N., Lohi H., Munteanu I., Alfred S.E., Yamada T., MacLeod P.J., Jones J.R., Scherer S.W., Schanen N.C., Friez M.J., Vincent J.B., Minassian B.A., 2004.** A previously unidentified *MECP2* open reading frame defines a new protein isoform relevant to Rett syndrome. *Nature genetics* 36, 339-341.
- Mount R.H., Hastings R.P., Reilly S., Cass H., Charman T., 2001.** Behavioural and emotional features in Rett syndrome. *Disabil Rehabil* 23, 129–138.
- Norman R.M., Malla A.K., Manchanda R., Townsend L., 2005.** Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr Scand*.112, 30-39.
- Osby U., Brandt L., Correia N., Ekblom A., Sparen P., 2001.** Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 58, 844-50.
- Owen M.J., Williams N.M., O'Donovan M.C., 2004.** Dysbindin-1 and schizophrenia: from genetics to neuropathology. *J Clin Invest* 113, 1255-1257.
- Percy A.K., Lane J., Annese F., Warren H., Skinner S.A., Neul J.L., 2018.** When Rett syndrome is due to genes other than *MECP2*. *Translational Science of Rare Diseases* 3, 49-53.
- Porteous D.J., Millar J.K., 2006.** Disrupted in schizophrenia 1: building brains and memories. *Trends Mol Med* 12, 255-261.
- Redon R., Ishikawa S., Fitch K.R., Feuk L., Perry G.H., Andrews T.D., Fiegler H., Shapero M.H., Carson A.R., Chen W., Cho E.K., Dallaire S., Freeman J.L., González**

J.R., Gratacòs M., Huang J., Kalaitzopoulos D., Komura D., MacDonald J.R., Marshall C.R., Mei R., Montgomery L., Nishimura K., Okamura K., Shen F., Somerville M.J., Tchinda J., Valsesia A., Woodwark C., Yang F., Zhang J., Zerjal T., Zhang J., Armengol L., Conrad D.F., Estivill X., Tyler-Smith C., Carter N.P., Aburatani H., Lee C., Jones K.W., Scherer S.W., Hurles M.E., 2006. Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 444, 444-454.

Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J., Caspi A., Schmeidler J., Knobler H.Y., Lubin G., Nahon D., Harvey P.D., Davidson M., 2005. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 62, 1297-1304.

Rett A., 1966. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. *Wien Med Wochenschr* 116, 723-726.

Rutledge P.C., Sher K.J., 2001. Heavy drinking from the freshman year into early young adulthood: the roles of stress, tension-reduction drinking motives, gender and personality. *J Stud Alcohol* 62, 457-466.

Sanders S.J., Ercan-Sencicek A.G., Hus V., Luo R., Murtha M.T., Moreno-De-Luca D., Chu S.H., Moreau M.P., Gupta A.R., Thomson S.A., Mason C.E., Bilguvar K., Celestino-Soper P.B., Choi M., Crawford E.L., Davis L., Wright N.R., Dhodapkar R.M., DiCola M., DiLullo N.M., Fernandez T.V., Fielding-Singh V., Fishman D.O., Frahm S., Garagaloyan R., Goh G.S., Kammela S., Klei L., Lowe J.K., Lund S.C., McGrew A.D., Meyer K.A., Moffat W.J., Murdoch J.D., O'Roak B.J., Ober G.T., Pottenger R.S., Raubeson M.J., Song Y., Wang Q., Yaspan B.L., Yu T.W., Yurkiewicz I.R., Beaudet A.L., Cantor R.M., Curland M., Grice D.E., Günel M., Lifton R.P., Mane S.M., Martin D.M., Shaw C.A., Sheldon M., Tischfield J.A., Walsh C.A., Morrow E.M., Ledbetter D.H., Fombonne E., Lord C., Martin C.L., Brooks A.I., Sutcliffe J.S., Cook E.H.Jr, Geschwind D., Roeder K., Devlin B., State M.W., 2011. Multiple recurrent *de novo* CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 70, 863-885.

Semple D.M., McIntosh A.M., Lawrie S.M., 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 19, 187-194.

Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y., 2002. Rett syndrome and *MeCP2*: linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet* 71, 1259-1272.

Sharp A.J., Hansen S., Selzer R.R., Cheng Z., Regan R., Hurst J.A., Stewart H., Price S.M., Blair E., Hennekam R.C., Fitzpatrick C.A., Segraves R., Richmond T.A., Guiver C., Albertson D.G., Pinkel D., Eis P.S., Schwartz S., Knight S.J., Eichler E.E., 2006. Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. *Nat Genet* 38, 1038-1042.

Shor-Posner G., Grinker J.A., Marinescu C., Brown O., Leibowitz S.F., 1986. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Res Bull* 17, 663-671.

Schneider S.A., 2016. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16, doi: 10.1007/s11910-015-0608-3.

Schulze T.G., Ohlraun S., Czerski P.M., Schumacher J., Kassem L., Deschner M., Gross M., Tullius M., Heidmann V., Kovalenko S., Jamra R.A., Becker T., Leszczynska-Rodziewicz A., Hauser J., Illig T., Klopp N., Wellek S., Cichon S., Henn F.A., McMahon F.J., Maier W., Propping P., Nöthen M.M., Rietschel M., 2005. 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* 162, 2101-2108.

Sigel E., 2008. Eating disorders. *Adolesc Med State Art Rev* 19, 547-572.

Steiger H., Joobar R., Israel M., Young S.N., Ng Ying Kin N.M.K., Gauvin L., Kenneth R., 2005. The 5HT-TLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [3H-] paroxetine binding in bulimic symptoms. *Int J Eat Disord* 37, 57-60.

Strober M., Freeman R., Lampert C., Diamond J., Kaye W., 2000. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 157, 393-401.

Südhof T.C., 2008. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 455, 903-911.

Torrey E.F., 2008. Epidemiological comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 39, 101-106; discussion 159-160.

Talbot K., Eidem W.L., Tinsley C.L., Benson M.A., Thompson E.W., Smith R.J., Hahn C.G., Siegel S.J., Trojanowski J.Q., Gur R.E., Blake D.J., Arnold S.E., 2004. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 113, 1353-63.

Trace S.E., Baker J.H., Peñas-Lledó E., Bulik C.M., 2013. The genetics of eating disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 9, 589–620.

Urraca N., Cleary J., Brewer V., Pivnick E.K., McVicar K., Thibert R.L., Schanen N.C., Esmer C., Lampton D., Reiter L.T., 2013. The interstitial duplication 15q11.2-q13 syndrome includes autism, mild facial anomalies and a characteristic EEG signature. *Autism research* 6, 268-279.

Wang J., Tang J., Lai M., Zhang H., 2014. 5-Hydroxymethylcytosine and disease. *Mutat Res Rev Mutat Res* 762, 167-75.

Weaving L.S., Williamson S.L., Bennetts B., Davis M., Ellaway C.J., Leonard H., Thong M.K., Delatycki M., Thompson E.M., Laing N., Christodoulou J., 2003. Effects of *MECP2* mutation type, location and X-inactivation in modulating Rett syndrome phenotype. *Am J Med Genet A* 118, 103-114.

Weinberger D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 44, 660-669.

Young J.I., Hong E.P., Castle J.C., Crespo-Barreto J., Bowman A.B., Rose M.F., Kang D., Richman R., Johnson J.M., Berget S., Zoghbi H.Y., 2005. Regulation of RNA splicing by the methylation-dependent transcriptional repressor methyl-CpG binding protein 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 17551-17558.

Zhang W., Rohlmann A., Sargsyan V., Aramuni G., Hammer R.E., Südhof T.C., Missler M., 2005. Extracellular domains of alpha-neurexins participate in regulating synaptic transmission by selectively affecting N- and P/Q-type Ca²⁺ channels. *J Neurosci* 25, 4330-4342.

Zilberman D., Gehring M., Tran R.K., Ballinger T., Henikoff S., 2007. Genome-wide analysis of Arabidopsis thaliana DNA methylation uncovers an interdependence between methylation and transcription. *Nat Genet* 39, 61-69.

Monografie a odborné slovníky:

Hartl P., Hartlová H., 2004. *Psychologický slovník*. Praha: Portál, ISBN 80-7178-303-X., 424-425.

Hosák L., Hrdlička, M a Liberg, J., 2015. *Psychiatrie a podopsychiatrie*. Praha: Karolinum, ISBN 978-80-246-2998-8.

Hoschl C., Libiger J., Švestka J., 2004. *Psychiatrie*. Praha: Tigris, ISBN 80-900130-7-4.

Nurnberger J.I., Berrettini W., 1998. *Psychiatric Genetics*. London: Chapman and Hall Medical, 164.

Paulík K., 2017. *Psychologie lidské odolnosti. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada, ISBN 978-80-247-5646-2.

Zvolský P., 1998. *Speciální psychiatrie. 2.vyd.* Praha: Karolinum, ISBN 80-7184666-X.

Internetové zdroje:

URL1: <http://mecp2.chw.edu.au> (ke dni 19. 11. 2018)