

Univerzitet u Beogradu
FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU

**SMETNJE I POREMEĆAJI:
FENOMENOLOGIJA,
PREVENCIJA I TRETMAN**
deo II

Priredile
Jasmina Kovačević, Vesna Vučinić

BEOGRAD 2010

UNIVERZITET U BEOGRADU
FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU
UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF SPECIAL EDUCATION AND REHABILITATION

*Smetnje i poremećaji:
fenomenologija, prevencija i
tretman
deo II*

*Disabilities and Disorders:
Phenomenology, Prevention and Treatment
Part II*

Priredile / Edited by
Jasmina Kovačević, Vesna Vučinić

Beograd / Belgrade
2010.

**EDICIJA:
RADOVI I MONOGRAFIJE**

Izdavač:

Univerzitet u Beogradu,
Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

***Smetnje i poremećaji:
fenomenologija, prevencija i tretman deo II***

Za izdavača: Prof. dr Jasmina Kovačević, dekan

Urednici: Prof. dr Jasmina Kovačević, doc. dr Vesna Vučinić

Uređivački odbor:

- Prof. dr Mile Vuković,
- Prof. dr Snežana Nikolić,
- Prof. dr Sanja Ostojić,
- Prof. dr Nenad Glumbić,
- Prof. dr Aleksandar Jugović,
- Prof. dr Branka Eškirović,
- Doc. dr Nada Dragojević,

Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu
edukaciju i rehabilitaciju

- Prof. dr Pejo Đurašinović, Fakultet političkih nauka,
Univerzitet u Banja Luci
- Doc. dr Mira Cvetkova-Arsova, Sofia University "St. Kliment
Ohridski", Faculty of Primary and Pre-School Education,
Bulgaria
- Dr Zora Jačova, University "St. Cyril and Methodius",
Faculty of Philosophy, Institute of Special Education and
Rehabilitation, Republic of Macedonia
- Viviana Langher, University "La Sapienza", Rome, Italy
- Martina Ozbič, University of Ljubljana, Pedagogical Faculty,
Slovenia
- Dr Isabel Maria Martin Monzón, University of Sevilla, Spain
- Dr Isabel Trujillo Pozo, University of Huelva, Spain
- Dr Philip Garner, The University of Northampton
- Dr Maria Elisabetta Ricci, Univerzitet "La Sapienza", Rim,
Italija
- Dr Vlasta Zupanc Isoski, Univerziteti klinički centar, Ljubljana

Recenzenti:

Štampa:

„Akademija“, Beograd

Tiraž: 350

*Nastavno-naučno veće Univerziteta u Beogradu, Fakulteta za specijalnu edukaciju i
rehabilitaciju donelo je Odluku 3/9 od 8.3.2008. godine o pokretanju
edicije: Radovi i monografije.*

*Nastavno-naučno veće Fakulteta za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju
Univerziteta u Beogradu, na redovnoj sednici održanoj 29.6.2010. godine,
Odlukom br. 3/59 od 2.7.2010. godine, odobrilo je štampu Tematskog zbornika
"Smetnje i poremećaji: fenomenologija, prevencija i tretman", deo II.*

ISBN 978-86-80113-99-9

**EDITION:
PAPERS AND MONOGRAPHS**

Publisher:
University of Belgrade,
Faculty of Special Education and Rehabilitation
***Disabilities and Disorders:
Phenomenology, Prevention and Treatment Part II***

For the Publisher:

Prof. Jasmina Kovačević, PhD, Dean

Editors:

Prof. Jasmina Kovačević, PhD

Asst Prof. Vesna Vučinić, PhD

Editorial Board:

- Prof. Mile Vuković, PhD
- Prof. Snežana Nikolić, PhD
- Prof. Sanja Ostojić, PhD
- Prof. Nenad Glumbić, PhD
- Prof. Aleksandar Jugović, PhD
- Prof. Branka Eškirović, PhD
- Asst Prof. Nada Dragojević, PhD

University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation

- Prof. Pejo Đurašinović, PhD, Faculty of Political Sciences, University of Banja Luka
- Asst Prof. Mira Cvetkova-Arsova, PhD, Sofia University "St. Kliment Ohridski", Faculty of Primary and Pre-School Education, Bulgaria
- Zora Jačova, PhD, University "St. Cyril and Methodius", Faculty of Philosophy, Institute of Special Education and Rehabilitation, Republic of Macedonia
- Viviana Langher, University "La Sapienza", Rome, Italy
- Martina Ozbič, University of Ljubljana, Pedagogical Faculty, Slovenia
- Isabel Maria Martin Monzon, PhD, University of Sevilla, Spain
- Isabel Trujillo Pozo, PhD, University of Huelva, Spain
- Philip Garner, PhD, The University of Northampton
- Maria Elisabetta Ricci, PhD, University "La Sapienza", Rome, Italy
- Vlasta Zupanc Isoski, PhD, University Medical Centre, Ljubljana

Reviewers:

Printed by:

"Akademija", Belgrade

Number of copies: 350

Scientific Council of the University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation, decided to release the edition Papers and Monographs (Decision no 3/9 from 8th March 2008).

Scientific Council of the Faculty of Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, approved the printing of Thematic Collection of Papers: Disabilities and Disorders: Phenomenology, Prevention and Treatment, Part II at its regular session on 29th June 2010 (Decision no 3/59 from 2nd July 2010).

ISBN 978-86-80113-99-9

EPIGENETSKA REGULACIJA U PSIHIJATRIJSKIM POREMEĆAJIMA

¹Dragan Marinković, ²Tatjana Marinković

¹Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju,

²Visoka zdravstveno-sanitarna škola strukovnih studija VISAN, Beograd

Poznato je da kompleksni epigenetski mehanizmi regulišu aktivnost/ekspresiju gena ne utičući na strukturu DNK. Novija istraživanja sugerišu da su epigenetski mehanizmi regulacije genske ekspresije, kao što su metilacija i acetilacija promotora gena, odgovorni za brojne neurološke i psihijatrijske poremećaje uključujući depresiju, shizofreniju ili narkomaniju. Od ranije je poznato da iskustva iz detinjstva ostavljaju dugoročne posledice na ponašanje i odgovor na stres odraslih osoba. Podaci utemeljeni na animalnom modelu dokazuju da materinska briga mehanizmom epigenetske regulacije dovodi do povećanja ekspresije glukokortikoidnog receptora u hipokampusu, čime se ublažava endokrini odgovor na stres. Ovo istraživanje je relevantno i za humanu populaciju; izgleda da je regulacija ekspresije glukokortikoidnog receptora u hipokampusu kao posledica iskustava iz detinjstva značajan činilac u suicidalnom ponašanju odraslih osoba. Pokazano je da je metilacija promotora glukokortikoidnog receptora povećana kod žrtava suicida koje su u detinjstvu bile zlostavljane, što za posledicu ima smanjenje ekspresije ovog receptora i time povećan nivo endokrinog odgovora na stres.

Ova direktna veza između epigenetske regulacije ekspresije gena odgovornih za reakciju na stres i suicidalnog ponašanja otvara nove mogućnosti u dijagnostici i tretmanu psihijatrijskih poremećaja. Sa jedne strane, od značaja je identifikovati epigenetske markere suicidalnog ponašanja i u tkivima različitim od mozga (za koje je moguća samo postmortem biopsija), sa ciljem utvrđivanja potencijalnog rizika od suicida. Sa druge strane ova istraživanja otvaraju mogućnost modulacije suicidalnog ponašanja upotrebom farmakoloških agenasa koji utiču na epigenetsku regulaciju ekspresije gena, kao što su antimetilirajuće ili acetilirajuće supstance.

Ključne reči: epigenetska regulacija, psihijatrijski poremećaji, genska ekspresija, materinska briga, suicidalno ponašanje

UVOD

Genetika psihijatrijskih poremećaja bila je dugo relativno uspravna zahvaljujući pre svega pogrešnim teorijama i tumačenjima koje je davala tokom perioda drugog svetskog rata. Otkriće strukture DNK 1953 godine, koje je otvorilo put ka razumevanju osnovnih koraka u sintezi DNK, RNK i proteina i postavilo temelje današnje molekularne biologije, otvorilo je eru “nove genetike” i najavilo njeno širenje u sve medicinske oblasti (Kallmann, 1954). Istraživanja koja su usledila, a posebno ona uradjena na modelima blizanaca i bliskih srodnika, proširila su naša znanja iz oblasti genetike psihijatrijskih poremećaja ukazujući na značaj naslednih faktora. Ubrzo, pokazano je da ogromna većina neuroloških i psihijatrijskih poremećaja nisu posledica mutacije u jednom genu već uključuju poremećaj u strukturi i organizaciji više gena i signala koji kontrolišu njihovu ekspresiju (Tsankova et al., 2007).

Kako informacija sardžana u DNK postaje funkcionala osobina? Osnovna dogma molekularne biologije definisala je pravac prenošenja genetičke informacije: nasledna informacija kodirana u sekvenci DNK prepisuje se u informacionu RNK (iRNK) u procesu nazvanom transkripcija, a zatim se u procesu translacije na osnovu sekvence prepisane iRNK odigrava sinteza proteina. Na ovaj način delovi DNK koji predstavljaju pojedinačne gene prepisuju se u odgovarajuću iRNK koja kodira sintezu specifičnog polipeptidnog lanca, budućeg proteina, što predstavlja ekspresiju gena. Proces prepisivanja DNK u iRNK regulisan je aktivnošću transkripcionih faktora, proteina koji su u stanju da se vežu za regulatorne delove specifičnih gena, nazvane promotori, i da na ovaj način precizno regulišu prepisivanje odnosno aktivnost pojedinačnih gena. Kontrola genske aktivnosti poseduje svoju prostornu i vremensku komponentu. Transkripcioni faktori se vežu za njima odgovarajuće gene u odredjenim periodima razvića organizma i na ovaj način su u stanju da jednostavno regulišu koji će od oko 25.000 humanih gena (Consortium, 2004) biti aktivan.

Poslednjih godina svedoci smo raskrinkavanja velike zablude da je genetička informacija isključivo pod kontrolom odgovarajuće nukleinske kiseline, DNK. Već odavno je poznato da je u svim eukariotskim organizmima DNK zapravo obavijena istom količinom proteina formirajući pri tome strukturu nazvanu hromatin (Harvey Lodish 2000). U svakoj eukariotskoj ćeliji hromatin se nalazi u jedru i tokom deobe ćelije moguće ga je prepoznati u obliku kompaktnih hromozoma koji imaju stalan broj za svaku vrstu. Hromatin predstavlja kompleksnu strukturu koja se sastoji iz DNK, histona koji su molekuli proteinske prirode, i nehistskih proteina (Harvey Lodish 2000). Osnovna jedinica hromatina je nukleozom koji se sastoji od oko 147 baznih parova DNK koji su namotani oko histonskog oktamera koji je sačinjen od po dva molekula histona H2A, H2B, H3 i H4. “Jačina namotavanja“ DNK oko oktamerske histonske strukture određuje gustinu pakovanja hromatina, a time i njegovo aktivno ili neaktivno stanje (Li et al., 2007). Promena organizacije hromatina je dinamičan proces koji modulira gensku ekspresiju. Najjednostavnije rečeno, hromatin zauzima jedno od dva moguća stanja gledano sa stanovišta organizacije i funkcije. U svom kondenzovanom obliku koji se naziva heterohromatin, hromatin je neaktivan i onemogućava transkripciju (prepisivanje) gena, dok euhromatin predstavlja aktivno stanje u

kome je moguće prepisivanje gena (Harvey Lodish 2000). Ipak, hromatin najčešće zauzima stanje između ova dva ekstrema, jedan njegov deo je u neaktivnom stanju zbog izvršene metilacije DNK i histona i vezivanja represornih proteina, dok je njegov drugi deo u stanju koje omogućava derepresiju i vezivanje transkripcionih faktora i transkripcionih koaktivatora koji omogućavaju prepisivanje pojedinačnih gena (Tsankova et al., 2007). Činjenica da su geni transkripciono aktivni u zavisnosti od toga da li se nalaze u aktivnom obliku hromatina nazvanom euhromatin ukazala da je ekspresija gena regulisana pristupačnošću DNK transkripcionim faktorima (Harvey Lodish 2000).

MEHANIZMI EPIGENETSKE REGULACIJE

Istorijski gledano, polje epigenetike je fokusirano na “proučavanju promena u funkciji gena koje su mitotski i mejotski nasledne i ne podrazumevaju promenu u sekvenci DNK” (Wu and Morris, 2001). Ovo polje istraživanja donelo je ogroman broj dokaza o značaju modifikacije genske ekspresije bez promene u primarnoj strukturi DNK, pre svega u oblasti biologije razvića i biologije kancera (Allis, 2007). Čelije koje aktivno učestvuju u razviću organizma ili u razvoju tumora podležu ogromnom broju deoba, čime omogućavaju da se ove promene prenesu na veliki broj ćerki ćelija koje su nastale njihovom deobom. Epigenetski mehanizmi takodje mogu da učestvuju i u regulaciji genske ekspresije u neuronima, ali s obzirom da neuroni ne poseduju mogućnost deobe, hromatinske modifikacije koje su posledice epigenetskih mehanizama ostaju zadržane unutar individualnog neurona.

Opisana su dva osnovna oblika epigenetske regulacije aktivnosti gena. Jedan mehanizam podrazumeva da se aktivnost gena reguliše modulacijom hromatina baziranom na modifikaciji proteina, dok drugi epigenetski mehanizam podrazumeva kovalentnu modifikaciju DNK bez promena u primarnoj strukturi lanca.

U prvom slučaju, epigenetski mehanizmi odgovorni su za promenu aktivnosti gena preko modulacije interakcije između DNK i histonskih proteina, bez uticaja na strukturu genetičkog koda. Pojednostavljeno, epigenetski mehanizmi određuju koji od gena će biti u aktivnom, euhromatinskom delu i time “uključeni” odnosno prepisani. Otvaranje euhromatina povezano je na hemijskom nivou sa acetilacijom okolnih histona mada nije u potpunosti jasno da li je acetilacija posledica ili uzrok dekondenzacije hromatina (Tsankova et al., 2007). Hromatinsko remodeliranje modulira gensku ekspresiju sa visokom vremenskom i prostornom rezolucijom, omogućavajući malim grupama nukleozoma da se otvaraju i time postaju dostupni za vezivanje transkripcionih faktora i dalje prepisivanje gena (Tsankova et al., 2007).

Generalno se smatra da hiperacetilacija promovise dekondenzaciju hromatina i gensku aktivnost, dok hipoacetilacija dovodi do kondenzacije hromatina i smanjenja genske aktivnosti. Za razliku od acetilacije, metilacija histona povezana je sa genskom aktivacijom ili deaktivacijom u zavisnosti od proteinskog dela histona koji je pretrpeo hemijsku modifikaciju (Tsankova et al., 2007). U epigenetske modifikacije takodje se ubraja i fosforilacija koja ostvaruje efekat sličan metilaciji (Hake et al., 2004). Postoji i mogućnost histonske ubikvitilacije, SUMO-ilacije i ADP ribozilacije, mada su posledice njihovog dejstva manje poznate (Gill, 2004,

Hassa et al., 2006). Jasno je da će suma svih izvršenih hemijskih modifikacija histona, određivati status specifičnog gena odnosno stanje njegove aktivacije ili inaktivacije. Na molekularnom nivou kao izvršioци hemijske modifikacije histona prepoznati su brojni enzimi poput histon acetiltransferaze (HAT) koja katalizuje acetilaciju; histon deacetilaze (HDAC) koja katalizuje deacetilaciju; histon metiltransferaze (HMT) koja vrši metilaciju na lizinskim i argininskim reziduaма histona; histon demetilaze (HDM) koja vrši demetilaciju (Shi et al., 2004, Hake et al., 2004).

Poznati su i drugi mehanizmi hromatinskog remodeliranja poput klizanja nukleozoma koje podrazumeva pomeranje histonskog oktamera niz DNK lanac čime se omogućava pristup transkripcionih faktora regulatornom delu gena; supstitucije histona koja označava zamenu jednog od histona iz nukleozoma njemu sličnom hemijskom varijantom i drugi (Felsenfeld and Groudine, 2003).

Drugi važan epigenetski mehanizam za represiju gena je direktna metilacija DNK koji se ostvaruje uz sadejstvo enzima DNK metiltransferaze (DNMT) u CpG bogatim regionima DNK sekvence (Lachner and Jenuwein, 2002). Ovaj mehanizam je od posebne važnosti za kontrolu promotorskih regiona gena, inaktivaciju X hromozoma i genetički imprinting (Tsankova et al., 2007).

ULOGA EPIGENETSKE REGULACIJE U RAZVOJU NEUROLOŠKIH I PSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA

U osnovi većine psihijatrijskih poremećaja leže patofiziološke promene na mozgu koje mogu podrazumevati promene u veličini i izgledu pojedinih delova mozga, promene u morfologiji i fiziologiji specifičnih subpopulacija neurona, funkcionalne promene na nivou neuronske sinapse, promene u prenosu unutarćelijskih signala i izmene u regulaciji genske ekspresije (Tsankova et al., 2007). Takođe je odavno poznato da je razvoj psihijatrijskih poremećaja rezultat medjudejstva nasledne predispozicije i doprinosa spoljašnjih faktora (Kendler et al., 1993). Kao posledica interakcije između nasledne osnove zapisane u genima i raznovrsnih i promenljivih spoljašnjih faktora kod većine obolelih do razvoja psihijatrijskih poremećaja dolazi postepeno i oni se ispoljavaju hronično, često tokom čitavog životnog veka. S druge strane nakon odgovarajućeg medicinskog tretmana do povlačenja simptoma bolesti dolazi već nakon nekoliko nedelja ili meseci. S toga je već duži niz godina u psihijatriji jedno od važnijih pitanja identifikacija molekularnih mehanizama koji su u stanju da s jedne strane dugoročno i stabilno dovedu do razvoja i ispoljavanja simptoma neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, a sa druge strane i do njihovog relativno brzog povlačenja nakon tretmana.

Poslednjih je godina sve veći broj dokaza u prilog tvrdnji da je regulacija genske ekspresije osnovni molekularni mehanizam kojim se vrše promene na nivou pojedinačnih neurona, a samim tim i na nivou neuronskih mreža i pojedinih regiona mozga (Crews, 2010). Više istraživanja je pokazalo da epigenetski mehanizmi, koji su u stanju da vrše dugoročnu kontrolu genske regulacije bez promene primarne strukture DNK, mogu biti odgovorni za stabilne promene u funkciji mozga (Crews, 2008). Problem u ovakvom tumačenju je kako objasniti eventualne molekularne mehanizme regulacije koji bi bili u stanju da vrše dugoročnu i stabilnu kontrolu ekspresije pojedinih gena odgovornih za razvoj psihijatrijskih

poremećaja, a da nakon prestanka dejstva spoljašnjih faktora u veoma kratkom periodu od nekoliko sati do nekoliko dana ekspresiju istih gena vrata na normalni fiziološki nivo. Više studija je pokazalo da je epigenetska regulacija uključena u neurogenezu, neuronsku plastičnost, proces učenja i pamćenja, i poremećaje poput shizofrenije, zavisnost i kognitivne disfunkcije (Tsankova et al., 2007). Identifikovano je više gena koji pokazuju poremećene nivoe acetilacije i metilacije histona posle dugotrajne upotrebe kokaina ili stresa pa će se buduća istraživanja fokusirati na utvrđivanju uticaja strukture hromatina na patogenezu bolesti zavisnosti i depresije (Tsankova et al., 2007).

U kontekstu epigenetske regulacije razvoja neuroloških i psihijatrijskih poremećaja otvara se i pitanje kako je moguće da u slučaju dugotrajnog korišćenja psihoaktivnih supstanci ili izloženosti stresu samo jedan deo izloženih osoba ispoljava zavisnost ili pati od neuroloških poremećaja? Studija koju su obavili Renthall i saradnici (Renthall et al., 2007) ukazala je da je enzim histon deacetilaza 5 (HDAC5) medijator efekta hroničnog stresa i izloženosti drogama. Ova grupa je pokazala da kod miševa koji su hronično izloženi dejstvu kokaina dolazi do povećanja fosforilacije HDAC5 u regionu mozga odgovornom za osećaj zadovoljstva. Fosforilisani HDAC5 izlazi iz jedra neurona nakon čega nije moguće ispoljavanje njegovog efekta na gensku ekspresiju. Dalje su pokazali da nakon ubacivanja HDAC5 gena pomoću virusnog vektora u miševe koji su stekli zavisnost od kokaina, njegov povećani nivo ekspresije ima za posledicu smanjenje ispoljavanja zavisnosti (Renthall et al., 2007). Takođe su ustanovili i da knock-out miševi koji nemaju aktivan HDAC5 gen ispoljavaju veću zavisnost nakon tretmana kokainom (Renthall et al., 2007). Njihovi eksperimenti pokazuju da varijacija u ekspresiji HDAC5 medju individuama može biti objašnjenje različitog stepena razvoja zavisnosti od droga.

S obzirom da poremećaj u odgovoru na stresne situacije može doprineti razvoju depresije autori su ispitivali i mogućnost da HDAC5 može učestvovati i u medijaciji ovog stanja. Pokazali su da socijalna izolacija i hronični stres smanjuju nivo aktivnosti HDAC5 gena, dok antidepresanti povećavaju njegovu ekspresiju. Ovom studijom je pokazano da je nivo ekspresije HDAC5 promenjen u uslovima hroničnog stresa ili stimulacije psihoaktivnim supstancama i da je njegova aktivnost odgovorna za proces adaptacije. Od velikog značaja bila bi mogućnost da se na osnovu promenjene aktivnosti HDAC5 kod ljudi predvidi podložnost razvoju psihijatrijskih poremećaja (Renthall et al., 2007). Na sličnom animalnom modelu demonstrirana je i uloga histonske metilacije u razvoju zavisnosti od kokaina (Maze et al.).

MATERINSKA PAŽNJA I EPIGENETSKA REGULACIJA AKTIVNOSTI GENA

Mišljenje da roditeljsko staranje tokom odrastanja predstavlja značajnu komponentu u formiranju ličnosti je jedan od najšire prihvaćenih koncepata i proteže se ne samo kroz psihijatriju već i literaturu, kriminalistiku pa i svakodnevne konverzacije. Jedna od nedoumica savremene genetike, ali i psihijatrije, dugo je bilo pitanje da li je za formiranje ličnosti značajniji genetski faktor ili su to uslovi odrastanja. Takođe, jedno od pitanja je kojim mehanizom stil roditeljskog stara-

nja postiže dugotrajne efekte. Sagledavanje mehanizama epigenetske regulacije, međutim, nameće novo pitanje: da li je moguće da roditeljsko staranje interaguje sa naslednom komponentom kroz direktnu regulaciju ekspresije gena?

Nekoliko studija izvedenih na animalnim modelima pokazale su da se materinska briga, ili njeno odsustvo, može verifikovati na molekularnom nivou (Weaver et al., 2004, Weaver et al., 2006, Zhang et al., 2004). Pokazano je da odvajanje neonatalnih pacova od majke i prebacivanje u drugi kavez na 15 minuta dovodi do indukcije ekspresije glukokortikoida, klase hormona stresa (Levine, 1962). Nakon 15 minuta, neonatalni pacovi bi bili vraćeni majkama. Zanimljivo je da ponašanje majke po povratku mladunca u kavez značajno reguliše odgovor tih pacova na stres u adultnom dobu (Weaver et al., 2004). U slučajevim kada je majka po povratku mladunca ispoljavala visok stepen materinske brige, u smislu tetošenja, lizanja dlake, trljanja ledja, mladunci bi odrastali u radoznalije, manje plašljive jedinke koje bolje odgovaraju na stres (Weaver et al., 2004, Zhang et al., 2004). Interesantno, u odnosu na pacove koji su odrastali uz manji stepen materinske brige, ovi pacovi su imali značajno povećanu ekspresiju glukokortikoidnog receptora u hipokampusu (Weaver et al., 2004, Weaver et al., 2006).

Nivo ekspresije glukokortikoidnog receptora u hipokampusu jedan je od ključnih regulatornih mehanizama u odgovoru na stres. Vezivanje glukokortikoida za odgovarajuće receptore karika je u mehanizmu negativne povratne sprege koja za posledicu ima smanjenje sinteze i lučenja kortikotropin-oslobadjajućeg faktora (corticotrophin-releasing factor, CRF) čija je uloga aktivacija centralnog noradrenalina i pokretanje odgovora hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (hypothalamic – pituitary - adrenal response, HPA) (De Kloet et al., 1998). Iz ovoga se može zaključiti da materinska briga dovodi do smanjenja stresa mehanizmima koji uključuju smanjenje HPA odgovora povećanjem ekspresije glukokortikoidnog receptora (Weaver et al., 2004, Weaver et al., 2006, De Kloet et al., 1998).

Efekat materinske brige na ekspresiju receptora za hormon stresa je dugotrajan (Weaver et al., 2004, Weaver et al., 2006). Zanimljivo, eksperimenti sa zamenom mladunaca izmedju majki sa niskim ili visokim stepenom materinske brige su pokazali da ovaj efekat ne zavisi u velikoj meri od genetske osnove mladunaca, ali i da se fenomen dešava samo u prvim nedeljama života (Weaver et al., 2004, Weaver et al., 2006).

Naravno, nameće se pitanje mehanizma kojim materinska briga reguliše ekspresiju glukokortikoidnog receptora. Pokazano je da genetska osnova mladunca nije od presudnog značaja i nije razumno pretpostaviti da tetošenje izaziva mutacije u genu za glukokortikoidni receptor ili njegovom promotoru. Stoga, osnovano je posumnjati da su u regulaciju aktivnosti gena u ovom slučaju uključeni epigenetski mehanizmi. Zaista, analiza regulatornih sekvenci gena za glukokortikoidni receptor (Nr3c1 gen) pokazala je da regulacija ovog gena uključuje bar dva epigenetska mehanizma. Prvi je metilacija veznog mesta za transkripcioni faktor NGFI-A u promotoru Nr3c1 gena, a drugi acetilacija histona oko kojih je ovaj gen namotan (Weaver et al., 2004, McCormick et al., 2000).

Rezultati studije pokazuju da materinska briga u prvim danima života značajno utiče upravo na metilaciju veznog mesta za transkripcioni faktor NGFI-A u promotoru Nr3c1 gena. Naime, neposredno pre rođenja vezno mesto za NGFI-A

je nemetilisano ali već od prvog dana rođenja počinje proces njegove metilacije. Međutim, prisustvo i aktivnost majke koja ispoljava visok stepen materinske brige dovodi do demetilacije ovog veznog mesta ključnog za ekspresiju glukokortikoidnog receptora (Weaver et al., 2004, McCormick et al., 2000). Efekat je pokazan u slučaju bioloških majki, ali i kod ženki sa razvijenim materinskim nagonom koje bi prihvatile mladunce druge ženke. Nasuprot, u slučajevima kada su mladunci odrastali uz majke koje nisu ispoljavale visok stepen brige promotor za glukokortikoidni receptor ostajao je metilisan (Weaver et al., 2004). Stoga, može se zaključiti da visok stepen materinske brige demetiliše gen za glukokortikoidni receptor što omogućava vezivanje NGFI-A transkripcionog faktora i aktivaciju ekspresije gena. Ista studija pokazuje da materinska briga, pored smanjenja metilacije promotora za glukokortikoidni receptor, povećava i acetilaciju histona u njegovoj blizini (Weaver et al., 2004). Kao što je prethodno navedeno, acetilacija histona za posledicu ima relaksaciju hromatina, što olakšava pristup transkripcijskim faktorima i omogućava ekspresiju gena.

Uzeto zajedno, ovo „otključavanje gena“ smanjenom metilacijom promotora Nr3c1 gena i acetilacijom histona u njegovoj blizini za rezultat ima povećanu ekspresiju glukokortikoidnog receptora, što će u stresnim uslovima aktivirati negativnu povratnu spregu koja reguliše HPA odgovor, čime će stres kod mladunaca biti ublažen.

Značaj molekularnih mehanizama hromatinske modifikacije za ponašanje adultnih jedinki dodatno je potvrđen eksperimentom u kome je efekat materinske brige supstituisan farmakološkim agensima (Weaver et al., 2006). Poznato je da izvesne supstance epigenetski moduliraju ekspresiju gena utičući na metilaciju DNK ili acetilaciju histona. Tako je pokazano da inhibitor histon deacetilaze, trihostatin A (TSA), održava hromatin u acetilisanom, „otključanom“ statusu, dok esencijalna aminokisleina L-metionin služi kao donor metil grupe i dovodi do smanjenja ekspresije gena (Weaver et al., 2006). Hipoteza je da bi TSA tretman životinja koje u prvim danima razvića nisu dobile materinsku negu doveo do otključavanja gena koji regulišu stres. Eksperiment je izveden kao open-field test u kome je ispitivana spremnost životinja da istražuju nepoznatu otvorenu teritoriju (Weaver et al., 2006). Odrasli pacovi koji su odgajani od strane brižnih majki su pokazivali značajno veću spremnost da istražuju teritoriju u sredini otvorenog polja; pacovi koji nisu tokom razvića dobijali dovoljno pažnje radije su se zadržavali u uglovima. Eksperiment je postavljen tako da su pacovi koji su dobijali materinsku negu tretirani metioninom, dok su pacovi koje su odgajale nebrizne majke dobili infuziju TSA (Weaver et al., 2006). Farmakološki tretman dovodio je do promene u ponašanju životinja. Infuzija TSA koja dovodi do „otključavanja“ gena uticala je na pacove nebriznih majki da postanu hrabriji i da počnu da se ponašaju kao grupa koja je dobijala materinsku pažnju (Weaver et al., 2006). Obrnuto, grupa pacova koja je odgajana od strane brižnih majki postala je plašljivija nakon tretmana L-metioninom koji dovodi do metilacije gena (Weaver et al., 2006).

Ovi eksperimenti jasno pokazuju da regulacija ekspresije gena epigenetskim mehanizmima, koja se dešava u ranom razvoju kao posledica roditeljske brige, direktno utiče na ponašanje odraslih jedinki. Iako je glukokortikoidni receptor jedan od gena čija je uloga u procesu regulacije stresa jasno pokazana, pogreš-

no bi bilo zaključiti da se efekat materinske brige ostvaruje samo uticajem na ovaj gen i samo preko regulacije stresa. Gene-chip analiza iRNK izolovane iz hipokampusa pacova u ovoj studiji je pokazala da materinsko staranje dovodi do povećane ekspresije preko 250 gena, ali i smanjuje ekspresiju drugih 50 gena (Weaver et al., 2006). Ranije je pokazano i da neuroni hipokampusa pacova koje su odgajale brižne majke, bolje preživljavaju, imaju veću sinaptičku gustinu i da spomenute životinje ostvaruju bolje rezultate u testiranjima učenja i memorije (Bredy et al., 2003a, Bredy et al., 2003b).

Ovi podaci dodatno potvrđuju da je uticaj roditeljske brige na ponašanje odrasle jedinke veoma složen fenomen, ali po prvi put se uočava da se taj uticaj ostvaruje preko epigenetske regulacije određenog seta gena. Naravno, preostaje i da se utvrdi kojim mehanizmima roditeljsko staranje dovodi do promena metilacije a time i aktivnosti gena.

„EPIGENETSKO OPROŠTAJNO PISMO“

Saznanje proisteklo iz animalnog modela da roditeljska briga upravlja epigenetskom regulacijom gena odgovornih za kontrolu stresa otvara pitanje postojanja sličnog mehanizma regulacije ponašanja kod ljudi. Odgovor na to pitanje ne može biti dobijen invazivnim eksperimentima koji se primenjuju na animalnim modelima, pa ipak, postoje posredni dokazi da se dobijeni rezultati mogu ekstrapolirati i na humani sistem. Prethodna istraživanja izvršena poredjenjem osoba koje su iskusile zlostavljanje u detinjstvu sa osobama koje nisu imale takvo stresno iskustvo pokazala su da neprijatna iskustva iz rane mladosti utiču na fiziološke i psihološke aspekte kasnijeg perioda života. Utvrđena je povezanost doživljenih teškoća u detinjstvu sa povećanim odgovorom autonomnog nervnog sistema i sistema hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, depresijama i suicidalnim ponašanjem (Heim et al., 2000, Dube et al., 2001, Caspi et al., 2003). Međutim, pokušaji da se promene u složenim oblicima ponašanjima pripisuju mutacijama u jednom genu ili ograničenom setu gena nisu urodili plodom. S druge strane, uočeni su epigenetski mehanizmi regulacije nekih gena odgovornih za razvoj psihijatrijskih poremećaja. Tako je na primer kod pacijenata sa shizofrenijom otkrivena epigenetska kontrola reelin gena preko mehanizma hipermetilacije i deacetilacije histona (Grayson et al., 2005, Dong et al., 2007).

Kompleksnost odnosa genetičkih i ne-genetičkih faktora rizika kao i povezanost sa psihijatrijskim oboljenjima posebno se uočavaju u slučajevima suicidalnog ponašanja. Iako je kod značajnog broja žrtava suicida dijagnostikovao neki psihijatrijski poremećaj, većina osoba sa psihijatrijskim poremećajima ipak nikada ne pokuša samoubistvo (Mann, 2002). Sa druge strane, pokušaji samoubistava agregiraju u okviru porodica. Verovatnoća da ako jedan blizanac pokuša suicid isto učini i drugi, veća je kod monozigotnih nego kod dvozigotnih blizanaca (Mann, 2002, Roy et al., 1991, Roy et al., 1995). Značajan ne-genetički faktor rizika za suicid predstavlja istorija zlostavljanja ili zapostavljanja u detinjstvu (McGirr et al., 2008, Brezo et al., 2007). U skladu sa tim je i podatak da je zlostavljanje u detinjstvu asocirano sa psihopatologijom i promenama u razvoju nervnog sistema kao što je smanjen volumen hipokampusa (Fergusson et al., 1996, Widom and Maxfield, 1996, Vythilingam et al., 2007).

Podatak da stil materinske brige ima za posledicu epigenetsku regulaciju gena za glukokortikoidni receptor u hipokampusu pacova, podstakao je istraživače da sličan fenomen potraže i u mozgu humanih žrtava suicida. Zlostavljanje u detinjstvu, kao jedan od faktora rizika za suicid, ima za posledicu promenu u aktivnosti sprege hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda i odgovoru na stress i kod ljudi (De Bellis et al., 1994). Detektovane su promene u ekspresiji iRNK za glukokortikoidni receptor u određenim regionima mozga kod pacijenata sa dijagnostikovanom shizofrenijom i poremećajima ponašanja koji se mogu povezati sa suicidalnim namerama (Webster et al., 2002, Schatzberg et al., 1985, Isometsa et al., 1994).

U studiji koju su sproveli McGowan i saradnici (McGowan et al., 2009) upoređena je ekspresija gena za glukokortikoidni receptor u hipokampusu žrtava suicida koje su imale istoriju zlostavljanja u detinjstvu, sa ekspresijom istog gena kod osoba koje su izgubile život nesrećnim slučajem. Materijal za istraživanje uzet je iz banke mozgova koji su sačuvani nakon smrti, a sva sačuvana tkiva imala su detaljna medicinska dosijea i izjave članova porodica preminulih. Pokazano je da žrtve suicida koje su imale istoriju zlostavljanja u detinjstvu imaju značajno smanjenu ekspresiju iRNK za ovaj receptor (McGowan et al., 2009). Smanjena ekspresija gena za glukokortikoidni receptor u ovom slučaju može se pripisati epigenetskim mehanizmima kontrole ekspresije gena. Naime, analogno situaciji kod pacova koji nisu dobijali dovoljno materinske brige u detinjstvu, žrtve suicida sa istorijom zlostavljanja u detinjstvu imale su povećan nivo metilacije promotora gena za glukokortikoidni receptor, Nr3c1 (McGowan et al., 2009). Pono, kao i kod pacova, metilacija promotora i posledično “zaključavanje gena” detektovano je u regulatornoj sekvenci za prvi egzon, odnosno, bilo je specifično za vezno mesto za NGFI-A transkripcioni factor (McGowan et al., 2009).

Isti autori su testirali i hipotezu da su epigenetski mehanizmi uključeni i u regulaciju drugih gena za koje je pokazano da su diferencijalno eksprimirani u mozgu osoba sa psihijatrijskim oboljenjima. Jedan od takvih gena je gen za ribozomalnu RNK, koji predstavlja okosnicu cele mašinerije za sintezu proteina u ćeliji (Ding et al., 2005, Ding et al., 2006). Rezultati su pokazali masivnu hipermetilaciju duž celog promotora za ribozomalnu RNK kod žrtava suicida sa istorijom zlostavljanja u detinjstvu (McGowan et al., 2009). Metilacija gena za rRNK dešavala se specifično u hipokampusu, a razlika nije uočena u cerebelumu (McGowan et al., 2009). Nalaz da zlostavljanje tokom ranog detinjstva dovodi do generalnog smanjenja sinteze proteina u hipokampusu ujedno objašnjava i mehanizam kojim ono utiče na redukciju hipokampalnog volumena.

Može se konstatovati da specifični *pattern* hipermetilacije u hipokampusu koji uključuje promotore gena za glukokortikoidni receptor Nr3c1 i ribozomalnu RNK može predstavljati neku vrstu predikcije za potencijalno samoubistvo.

ZAKLJUČAK

Rezultati opisani u ovom radu sugeriraju da negativna iskustva u detinjstvu ostavljaju dugotrajan epigenetski trag na genima koji učestvuju u kontroli ponašanja i odbrane od stresa. Ovo svakako ne umanjuje značaj ostalih životnih iskustava kao što su depresija ili zloupotreba droga, u proceni rizika za suicid. Ipak, razumevanje epigenetskih fenomena koji prethode samoubistvu moglo bi doprineti prevenciji suicida na način egzaktniji od procene bazirane na psihološkim testovima. Epigenetsko "oproštajno pismo" se za sada može pročitati samo na postmortem uzorcima mozga žrtava suicida, međutim, može se pretpostaviti da se molekularne promene ne dešavaju samo u mozgu žrtava, već da će biti moguće identifikovati ih i u drugim tkivima. Nadamo se da će u budućnosti biti razvijeni biohemijski testovi koji bi mogli dati informaciju o riziku za suicid na osnovu uzorka krvi.

Eksperimentalni podatak da modulatori metilacije i acetilacije mogu izmeniti ponašanje adultnih jedinki tako da se ponište efekti negativnih iskustava iz detinjstva takodje daje nadu da će biti moguće redukovati rizik od suicida upotrebom farmakoloških agenasa čije se dejstvo ostvaruje preko interakcije sa epigenetskim mehanizmima regulacije ekspresije gena.

LITERATURA

1. Allis, D. C. (2007): *Epigenetics*, new york, cold spring harbor laboratory press.
2. Bredy, T. W., Grant, R. J., Champagne, D. L. & Meaney, M. J. (2003): Maternal care influences neuronal survival in the hippocampus of the rat. *Eur J Neurosci*, 18, 2903-9.
3. Bredy, T. W., Humpartzoomian, R. A., Cain, D. P. & Meaney, M. J. (2003): Partial reversal of the effect of maternal care on cognitive function through environmental enrichment. *Neuroscience*, 118, 571-6.
4. Brezo, J., Paris, J., Barker, E. D., Tremblay, R., Vitaro, F., Zoccolillo, M., Hebert, M. & Turecki, G. (2007): Natural history of suicidal behaviors in a population-based sample of young adults. *Psychol Med*, 37, 1563-74.
5. 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, 386-9.
6. Consortium, I. H. G. S. (2004): Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*, 431, 931-45.
7. Crews, D. (2008): Epigenetics and its implications for behavioral neuroendocrinology. *Front Neuroendocrinol*, 29, 344-57.
8. Crews, D. (2010): Epigenetics, brain, behavior, and the environment. *Hormones (Athens)*, 9, 41-50.
9. De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Halmers, K., Kling, M. A., Trickett, P. K. & Putnam, F. W. (1994): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *J Clin Endocrinol Metab*, 78, 249-55.

10. De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S. & Joels, M. (1998): Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev*, 19, 269-301.
11. Ding, Q., Markesbery, W. R., Cecarini, V. & Keller, J. N. (2006): Decreased RNA, and increased RNA oxidation, in ribosomes from early Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 31, 705-10.
12. Ding, Q., Markesbery, W. R., Chen, Q., Li, F. & Keller, J. N. (2005): Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 25, 9171-5.
13. Dong, E., Guidotti, A., Grayson, D. R. & Costa, E. (2007): Histone hyperacetylation induces demethylation of reelin and 67-kDa glutamic acid decarboxylase promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 4676-81.
14. Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Williamson, D. F. & Giles, W. H. (2001): Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *JAMA*, 286, 3089-96.
15. Felsenfeld, G. & Groudine, M. (2003): Controlling the double helix. *Nature*, 421, 448-53.
16. Fergusson, D. M., Lynskey, M. T. & Horwood, L. J. (1996): Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood: I. Prevalence of sexual abuse and factors associated with sexual abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 1355-64.
17. Gill, G. (2004): SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms? *Genes Dev*, 18, 2046-59.
18. Grayson, D. R., Jia, X., Chen, Y., Sharma, R. P., Mitchell, C. P., Guidotti, A. & Costa, E. (2005): Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 9341-6.
19. Hake, S. B., Xiao, A. & Allis, C. D. (2004): Linking the epigenetic 'language' of covalent histone modifications to cancer. *Br J Cancer*, 90, 761-9.
20. Harvey Lodish , A. B., S. Lawrence Zipursky, Pau Lmatsudiara , David Baltimore , James E. Darnell (2000): *Molecular Cell Biology*, New York, W.H. Freeman and Company.
21. Hassa, P. O., Haenni, S. S., Elser, M. & Hottiger, M. O. (2006): Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev*, 70, 789-829.
22. Heim, C., Newport, D. J., Miller, A. H. & Nemeroff, C. B. (2000): Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment. *JAMA*, 284, 2321.
23. Isometsa, E. T., Henriksson, M. M., Aro, H. M., Heikkinen, M. E., Kuoppasalmi, K. I. & Lonnqvist, J. K. (1994): Suicide in major depression. *Am J Psychiatry*, 151, 530-6.
24. Kallmann, F. J. (1954): Heredity and eugenics. *Am J Psychiatry*, 110, 489-92.
25. Kendler, K. S., Kuhn, J. W., Vittum, J., Prescott, C. A. & Riley, B. (2005): The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 529-35.

26. Kendler, K. S., Neale, M. C., Kessler, R. C., Heath, A. C. & Eaves, L. J. (1993): The lifetime history of major depression in women. Reliability of diagnosis and heritability. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 863-70.
27. Lachner, M. & Jenuwein, T. (2002): The many faces of histone lysine methylation. *Curr Opin Cell Biol*, 14, 286-98.
28. Levine, S. (1962): Plasma-free corticosteroid response to electric shock in rats stimulated in infancy. *Science*, 135, 795-6.
29. Li, B., Carey, M. & Workman, J. L. (2007): The role of chromatin during transcription. *Cell*, 128, 707-19.
30. Mann, J. J. (2002): A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med*, 136, 302-11.
31. Maze, I., Covington, H. E., 3Rd, Dietz, D. M., Laplant, Q., Renthal, W., Russo, S. J., Mechanic, M., Mouzon, E., Neve, R. L., Haggarty, S. J., Ren, Y., Sampath, S. C., Hurd, Y. L., Greengard, P., Tarakhovsky, A., Schaefer, A. & Nestler, E. J. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science*, 327, 213-6.
32. McCormick, J. A., Lyons, V., Jacobson, M. D., Noble, J., Diorio, J., Nyirenda, M., Weaver, S., Ester, W., Yau, J. L., Meaney, M. J., Seckl, J. R. & Chapman, K. E. (2000): 5'-heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*, 14, 506-17.
33. McGirr, A., Renaud, J., Bureau, A., Seguin, M., Lesage, A. & Turecki, G. (2008): Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med*, 38, 407-17.
34. McGowan, P. O., Sasaki, A., D'alessio, A. C., Dymov, S., Labonte, B., Szyf, M., Turecki, G. & Meaney, M. J. (2009): Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 12, 342-8.
35. Renthal, W., Maze, I., Krishnan, V., Covington, H. E., 3Rd, Xiao, G., Kumar, A., Russo, S. J., Graham, A., Tsankova, N., Kippin, T. E., Kerstetter, K. A., Neve, R. L., Haggarty, S. J., Mckinsey, T. A., Bassel-Duby, R., Olson, E. N. & Nestler, E. J. (2007): Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron*, 56, 517-29.
36. Roy, A., Segal, N. L., Centerwall, B. S. & Robinette, C. D. (1991): Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 29-32.
37. Roy, A., Segal, N. L. & Sarchiapone, M. (1995): Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*, 152, 1075-6.
38. Schatzberg, A. F., Rothschild, A. J., Langlais, P. J., Bird, E. D. & Cole, J. O. (1985): A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *J Psychiatr Res*, 19, 57-64.
39. Shi, Y., Lan, F., Matson, C., Mulligan, P., Whetstine, J. R., Cole, P. A. & Casero, R. A. (2004): Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 119, 941-53.

40. Tsankova, N., Renthal, W., Kumar, A. & Nestler, E. J. (2007): Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 8, 355-67.
41. Vythilingam, M., Blair, K. S., Mccaffrey, D., Scaramozza, M., Jones, M., Nakic, M., Mondillo, K., Hadd, K., Bonne, O., Mitchell, D. G., Pine, D. S., Charney, D. S. & Blair, R. J. (2007): Biased emotional attention in post-traumatic stress disorder: a help as well as a hindrance? *Psychol Med*, 37, 1445-55.
42. Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M. & Meaney, M. J. (2004): Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*, 7, 847-54.
43. Weaver, I. C., Meaney, M. J. & Szyf, M. (2006): Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 3480-5.
44. Webster, M. J., Knable, M. B., O'grady, J., Orthmann, J. & Weickert, C. S. (2002): Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*, 7, 985-94, 924.
45. Widom, C. S. & Maxfield, M. G. (1996): A prospective examination of risk for violence among abused and neglected children. *Ann N Y Acad Sci*, 794, 224-37.
46. Wu, C. & Morris, J. R. (2001): Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*, 293, 1103-5.
47. Zhang, T. Y., Parent, C., Weaver, I. & Meaney, M. J. (2004): Maternal programming of individual differences in defensive responses in the rat. *Ann N Y Acad Sci*, 1032, 85-103.

EPIGENETIC REGULATION OF GENES IN PSYCHIATRIC DISORDERS

¹*Dragan Marinković*, ²*Tatjana Marinković*

¹University of Belgrade, Faculty of Special Education and Rehabilitation,

²Medical-Sanitary School of Applied Sciences, Belgrade

Summary

Complex epigenetic mechanisms are regulating gene activity/expression without alteration in DNA structure. Recent studies are suggesting that epigenetic regulation of the gene expression, such as methylation and acetylation, are involved in numerous psychiatric disorders including depression, schizophrenia and drug addiction. It is also well established that early-life experiences have long-term impact on behavior and stress responsiveness of the adults. Animal model-based evidences showed that maternal care, by epigenetic mechanisms, up-regulate the expression of glucocorticoid receptor in hippocampus, thus attenuating endocrine stress response. This result is relevant for humans; it seems that regulation of the glucocorticoid receptor expression, as the consequence of childhood abuse, plays a role in the suicidal behavior of adults. Suicide victims with the history of childhood abuse have prominent methylation of glucocorticoid receptor promoter, which leads to the down-regulation of receptor expression and elevated endocrine stress response.

Identification of the direct link between epigenetic regulation of the stress response gene and suicidal behavior opens new possibilities in diagnostic and treatment of psychiatric disorders. To assess the risk for suicide, it is important to indentify epigenetic markers for suicidal behavior in non-brain tissues, since brain biopsy is possible only post mortem. On the other hand, these studies open up the possibility of modulating suicidal behavior using the pharmacological agents that affect epigenetic regulation of the gene expression; such are anti-methylating or acetylating substances.

Key words: epigenetic regulation, psychiatric disorders, gene expression, maternal care, suicidal behavior