

Med geni in okoljem: epigenetika samomorilnega vedenja

Katarina Kouter¹, Tomaž Zupanc², Alja Videtič Paska¹

1 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biokemijo, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; kontakt: alja.videtic@mf.uni-lj.si

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za sodno medicino, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

Kdo pravzaprav smo? In kaj nas določa? Okolje? Geni? Kako geni delujejo? ... Vse to so pomembna in zapletena vprašanja, s katerimi poskušamo razložiti, kako deluje človeško telo. Središče našega zanimanja so možgani – spremenjeno delovanje le-teh je namreč povezano z duševnimi motnjami. Že pred več desetletji so se poleg raziskav o vplivu demografskih, socialnih in okoljskih dejavnikov pojavile tudi prve raziskave o pomenu in vplivu genetskih dejavnikov na samomor. Z različnimi epidemiološkimi pristopi proučevanja dedovanja samomorilnega vedenja – študijem dvojčkov in posvojencev ter študijem družin – je bilo mogoče postaviti oceno, da lahko k samomorilnemu vedenju kar do 50 % doprinesejo genetski dejavniki.

Razmah molekularno-genetskih študij se je zgodil na prelomu tisočletja, ko je bilo objavljeno zaporedje človeškega genoma. Raziskovanje genetike samomorilnega vedenja je bilo sprva osredotočeno na preiskovanje genetskih različic – polimorfizmov v DNA. Analizirali so predvsem zaporedja genov, katerih produkte (proteine) lahko povežemo z delovanjem možganov. Najbolj preiskani so tako geni, ki jih povezujemo z delovanjem živčnega prenašalca serotonina. Ker pa je samomorilno vedenje večrazsežnostni problem, je bilo pričakovati, da na molekularni ravni enoznačnega odgovora oziroma samomorilnega gena ne bo mogoče najti. Z leti je razvoj tehnologije omogočil prehod s preiskovanja posameznih genov na raven preiskovanja genetskih različic celotnega genoma in tako se je nabor kandidatnih genov, ki bi jih lahko povezali s samomorilnim vedenjem, razširil. S pridobljenim znanjem so znanstveniki prišli do spoznanja, da na kompleksne fenomene, kot je samomorilno vedenje, posamezni polimorfizmi v DNA nimajo pomembnega učinka, temveč gre za delovanje na ravni kompleksnih, soodvisnih mrež polimorfizmov in njihovih interakcij.

Razlike med posamezniki, ki so prisotne v stabilnem in v času življenja praktično nespremenljivem zapisu v DNA, same po sebi torej niso dovolj, da bi jih lahko neposredno povezali s samomorom. Obstajati mora še

nekaj, nekaj, kar se lahko dinamično spreminja v času življenja in se odziva na spremembe/dražljaje v okolju. Kot povezovalni člen, ki lahko pojasni spremembe v izražanju genov, ki niso povezane s spremembami v zaporedju DNA, nastopa epigenetika. Med ključne epigenetske mehanizme prištevamo metilacijo DNA, prisotnost različnih histonskih proteinov in njihove potranslacijske modifikacije ter mikro RNA. Spremembe v epigenetskih oznakah vodijo v različne ravni sinteze proteinov, slednji pa so ključni za ustrezen odziv in prilagoditev posameznika na zunanje dražljaje. Torej, pomembno vprašanje, s katerim se ukvarjamo pri samomorilnem vedenju, je odziv posameznika na stresne dogodke in njegova zmožnost prilagoditve, pri čemer poskušamo identificirati spremembe, ki so se zgodile na epigenetski ravni. Za zdaj so raziskave epigenetskih mehanizmov v povezavi s samomorilnim vedenjem še na samem začetku. Predmet raziskav je bila do zdaj predvsem metilacija genov, ki so bili kot zanimivi identificirani že v genetskih študijah. Obsežnejšo študijo metilacije DNA smo opravili tudi na slovenskih žrtvah samomora in identificirali nekaj novih kandidatnih genov, ki pomembno vplivajo na delovanje možganov.

Proučevanje epigenetskih mehanizmov je trenutno v velikem razmahu, saj naj bi nekatere epigenetske oznake predstavljale idealno tarčo za izdelavo novih zdravil. Raziskovanje molekularno-genetskega ozadja samomorilnega vedenja (in tudi drugih psihopatologij) je usmerjeno tudi v iskanje bioznačevalcev, ki bi jih bilo mogoče spremljati z neinvazivnimi pristopi, denimo z odvzemom venske krvi. Tako pridobljene informacije pa bi lahko dobile tudi klinično vrednost, če bi lahko odslikale dogajanje v osrednjem živčnem sistemu, saj se ključne nevrobiološke spremembe, ki igrajo vlogo pri duševnih motnjah in samomorilnem vedenju, zgodijo prav v možganih. Poznavanje različnih dejavnikov tveganja in razumevanja sovplivanja med njimi bi lahko omogočilo napredovanje k celostnemu razumevanju in obravnavanju samomorilnega vedenja.