

Psykiatrisk epigenetik

Forskning i psykiatrisk epigenetik giver håb om, at arvelige påvirkninger og forandringer potentielt kan rettes og normaliseres, og at psykisk sygdom og sårbarhed kan forhindres og forebygges.

Den psykiatriske genetiske forskning undersøger, i hvilken udstrækning psykiske sygdommes opståen, udvikling og behandling kan forklares af genetiske faktorer. Antagelser inden for området har indtil for nylig været, at nedarvede egenskaber eller arvematerialet ikke kan ændres.

Ny forskning i epigenetik – der betyder ”ved siden af” genetikken – anfægter dog dette. Denne type forskning beskæftiger sig med, hvordan gener aktiveres og reguleres, og har åbnet helt nye muligheder for at vise, hvordan transaktionen mellem arv og miljø påvirker udviklingen af psykiske sygdomme. Forskningen må forventes at få tiltagende betydning, da der ikke er fundet nogen robust sammenhæng mellem psykisk sygdom og specifikke genvariationer. Højtprofilerede ”sårbarhedsgener” kan således tænkes kun at komme til udtryk, hvis de aktiveres af påvirkninger fra miljøet ved hjælp af epigenetiske reguleringsmekanismer.

Der er flere epigenetiske mekanismer, der har betydning for regulering af genes aktivitet. En vigtig mekanisme er acetylering af histonerne, der populært sagt kan ”tænde” for et gen. En anden vigtig mekanisme er methylering af et gen, der kan være med til at ”slukke” det.



Den udvidede arvelighedsforståelse, som epigenetisk forskning har bidraget til, ændrer radikalt vores forståelse af, hvad der udløser psykiske sygdomme.

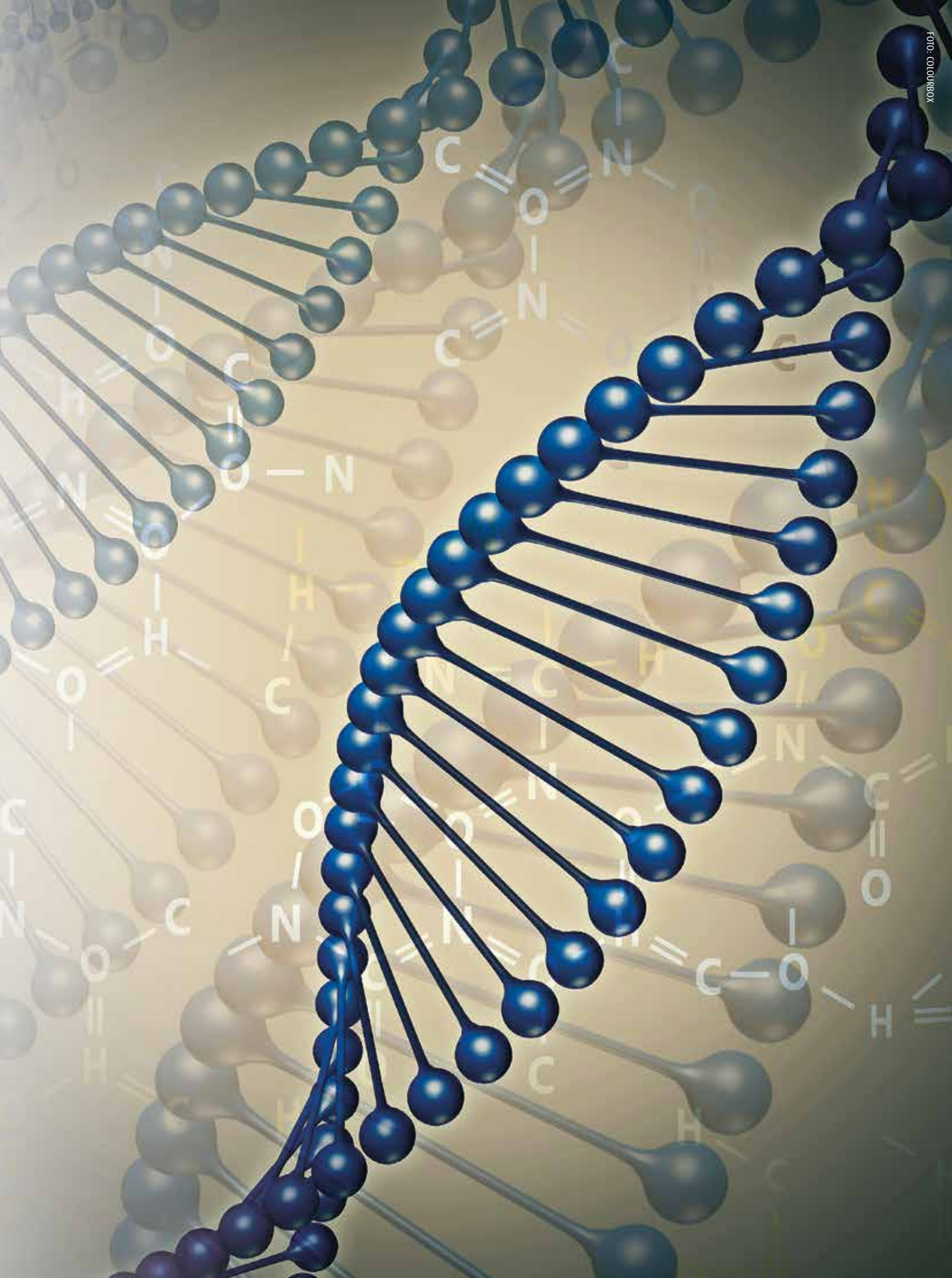
Epigenetisk ”programmering” forandrer sig med alderen. To enæggede tvillinger kan have vidt forskellige epigenetiske profiler, selv om de er genetisk identiske, fordi de gennem hele livsforløbet, ikke kun den tidlige opvækst, har været udsat for forskellige miljøpåvirkninger. Miljøet aktiverer og påvirker forskelligt de ge-

ner, som koder for signalstoffer i hjernen, der knyttes til udvikling af psykiske sygdomme.

Nogle gener er mere påvirkelige af miljøet og er mere plastiske end andre, og miljøpåvirkninger kan også regulere aktiveringen af hele grupper af gener. Indtag af kokain – som farmakologisk og effektmæssigt ligner methylphenidat (bedre kendt under handelsnavnet Ritalin), der anvendes til behandling af ADHD – øger fx aktiviteten af over 100 gener i hjernen. Fast brug af kokain øger endda denne aktivitet i generne permanent [1]. Det kunne derfor være relevant at undersøge, hvad effekten på sigt vil være på hjernens modning og den kognitive udvikling. Således er der alene i Danmark omkring 40.000 børn og unge i langtidsbehandling med Ritalin.

Tidlig stresspåvirkning, både før og efter fødselstidspunktet, kan medføre epigenetiske ændringer og øge risikoen for psykiske sygdomme. Stresspåvirkning hos forældre og bedsteforældre kan endda også medføre ”nedarvede” epigenetiske ændringer. Et studie viser [2], at arvematerialet hos hanmus ændres, hvis de udsættes for kronisk stress, og dette kan videreføres til ungerne, som får dårlig regulering af reaktioner på stress og hermed større risiko for at udvikle psykisk sygdom. Denne ”sociale arv” videregives via kønscellerne. Hvor stor betydning den har, er endnu uklart, men forskningen antyder, at traumatiske oplevelser hos tidligere generationer kan føre til markante ændringer i både hjernens struktur og funktion hos efterfølgende generationer.

Den udvidede arvelighedsforståelse, som epigenetisk forskning har bidraget til, ændrer radikalt vores forståelse af, hvad der udløser psykiske sygdomme. Molekylærbiologiske forklaringer har set symptomer og træk som genetisk forudbestemte. Nu tyder det på, at epigenetiske ændringer kan have stor betydning for, at vi udvikler psykisk sygdom. Således kan tidlig stresspåvirkning ”omprogrammere” hele den epigenetiske regulering af det komplekse samspil mellem hypothalamus, hypofysen og binyrerne og hermed vedvarende forstyrre reguleringen af stress og øge risikoen for ikke kun psykiske sygdomme, men også for svækkelse af immunsystemet, overvægt, forhøjet blodtryk, hjerteproblemer og sukkersyge. >





> Miljøets påvirkning

Epigenetisk forskning kan være med til at forklare, hvordan personlighedstræk udvikles og ændres. Genetiske dispositioner for udvikling af personlighedstræk kan brydes i det dynamiske spil med miljøet og ikke determinere ens kognitive, emotionelle, interpersonelle og adfærdsmæssige tilgang til verden. De sammenhængende epigenetiske forandringer sker gennem hele livet, men præges dog mest i de tidlige opvækstår og kan potentielt være objektive målbare markører for afvigende personlighedstræk, der øger den aktuelle risiko for udvikling af psykiatrisk sygdom.

Epigenetiske forandringer udløst af livsbegivenheder bidrager til individuelle forskelle i sårbarhed over for stress. Et klassisk studie [3] viser, at nyfødte rotteunger, hvis de opfostres af ukærlige mødre, udvikler ændringer i den måde, de reagerer på stress, fordi omsorgssvigtet slukker et gen, som under normale omstændigheder dæmper dannelsen af stresshormoner og lukker ned for stress. De omsorgssvigtede rotteunger mishandlede efterfølgende deres eget afkom og videregav på denne måde sårbarhed for stress og ændrede epigenetiske forhold.

Denne sårbarhed kan dog være reversibel, som det samme forskerhold [4] demonstrerede. De slettede nemlig den epigenetiske ”signatur”, som havde programmeret rottens adfærd som spæde, ved at sprøjte særlige enzymer ind direkte i hjernestrukturen hippocampus – en struktur forbundet med evne til at huske, danne nye minder, stresshåndtering og følelser – der fjernede methyleringen. Dette normaliserede både deres regulering af stressreaktioner og niveau af stresshormoner. Det omvendte gjorde sig i øvrigt gældende, når forskerholdet øgede methyleringen hos rotter, som havde haft en kærlig opvækst [5]. De fik således samme stressreaktioner og produktion af stresshormoner som de omsorgssvigtede rotter.

Tidlige skadelige påvirkninger som omsorgssvigt, misbrug eller vold medfører også epigenetiske ændringer hos mennesker. Et studie [6] viste således, at mænd, der havde begået selvmord, og som var blevet misbrugt, i modsætning til mænd, der havde begået selvmord, men som ikke var blevet misbrugt, havde øget blokering af det samme gen som de omsorgssvigtede rotter.

Psykopatologi

Vejen fra genotype til fænotype er i forskningen præget af mangel på præcis og underbygget viden. Der er endnu ikke fundet nogen biologiske ’sårbarhedsmarkører’ for psykiske sygdomme. Dette skyldes, at prædisponerende geners udtryk påvirkes og reguleres af nedarvede og miljøbetingede epigenetiske ændringer. Den resulterende ”epitype” er dynamisk forbundet til både arv og miljøfaktorer. Et studie [7] har endda vist, at psykosocial stress medfører næsten akut ændring i blokering af et gen, der regulerer signalstoffet oxytocin, som påvirker følelsen af stress og velvære. Udefrakommende stress tyder altså på at kunne medføre epigenetiske tilstandsforandringer, som måske også kan markere direkte og umiddelbar biologisk sårbarhed for udvikling af psykisk sygdom.

Epigenetisk stabilisering i de tidlige år, fx af en risikovariant af et gen, der producerer et protein, som er med til at kontrollere kroppens stressreaktion, kan medføre enten høj følsomhed over for stress eller høj modstandskraft mod stress [8]. Hvis en person har haft en traumatisk barndom, vil det medføre en stabil epigenetisk ændring af genvarianten, så personen får høj følsomhed for stress. Omvendt vil en person med genvarianten, som ikke har haft en decideret traumatisk barndom, have høj modstandskraft over for stress. Miljøbetingede epigenetiske ændringer af genetiske risikovarianter kan således øge risikoen for psykiske sygdomme som bl.a. angstlidelse og depressioner flere gange den normale. Tidlig opsporing og behandling af personer, som har en epigenetisk skrøbelig stressfysiologi på grund af mishandling og omsorgssvigt, samt risikogener, kan i fremtiden måske forhindre livslange eftervirkninger.

De fleste psykiske sygdomme er udviklingsforstyrrelser, hvor hjernens opbygning og funktionelle tilstand, især under opvæksten, fejludvikles. Især skizofreni opfattes i dag som en neurobiologisk udviklingsforstyrrelse, hvor dysfunktionel synaptisk transmission mellem nervecellerne spiller en vigtig rolle. Denne dysfunktion er blevet tilskrevet en arvelighed på op mod 80 procent, men identificerede risikogener bidrager hver kun med en mindre effekt, og de overlapper også med risiko for blandt andet bipolar affektiv lidelse. Desuden diagnosticeres kun omkring halvdelen af genetisk ensnægede tvillinger, som har en tvilling med skizofreni, selv med skizofreni.

Miljøbetingede epigenetiske ændringer kan bidrage til bedre at forklare, hvad der leder til udtryk af symptomer på skizofreni og andre psykotiske lidelser. I et studie [9] med 22 ensnægede tvillingepar, hvor den ene tvilling enten havde skizofreni eller bipolar affektiv lidelse og den anden var rask, fandt man, at der var karakteristiske forskelle i den epigenetiske prægning af risikogener mellem både de to diagnosegrupper og mellem de syge og raske tvillinger. Epigenetiske undersøgelser kan måske anvendes til at skelne mellem forskellige sygdomme med overlappende symptomer samt afklare sværhedsgrad af symptomer og tærskelværdi for sygdomsudbrud.

Behandling

Dyreforsøg har vist, at epigenetiske ”markører”, der styrer hjernens funktioner, kan ændres. Håbet er at finde nye epigenetiske lægemidler, der har specifik virkningsprofil på de grundlæggende sygdomsmekanismer i hjernens signalstoffer. Siden 1950’erne er der således ikke fremkommet reel bedre virkningsprofil for psykofarmaka, selv om disse også har vist (utilsigtet) at kunne påvirke epigenetiske reguleringsmekanismer.

Forskning i epigenetiske sygdomsprofiler og epigenetisk betingede virkningsmekanismer for psykofarmaka kan medvirke til at optimere og individualisere behandlingsstrategier.

Ændringer i epigenetiske mekanismer, som er med til at forårsage psykiske sygdomme, lader til at være reversible og fleksible.

Behandling med psykofarmaka er dog måske ikke så effektiv som psykologiske og adfærdsmæssige interventioner, da disse spiller direkte og naturligt sammen med de epigenetiske mekanismer, uden uhensigtsmæssige bivirkninger og med vedvarende effekt efter endt behandling.

Et studie [10] har undersøgt den epigenetiske effekt af dialektisk adfærdsterapi hos patienter med borderline personlighedsforstyrrelse, som grundlæggende har vanskeligt ved at regulere deres følelser. Studiet viste epigenetiske ændringer i et gen, som populært sagt stimulerer væksten af hjerneceller og får forbindelsen mellem dem til at blive stærkere.

Afsluttende kommentar

Forskning i psykiatrisk epigenetik vil formentlig blive banebrydende for forståelsen af koblingen mellem opvækst og biologi, og få indflydelse på diagnosticering og behandling. Der er dog stadig mange forbehold og begrænsninger, og der er meget som ikke er forstået i detaljer, hvorfor varsomhed i tolkninger og konklusioner er påkrævet.

Forskningen giver håb om, at arvelige påvirkninger og forandringer potentielt kan rettes og normaliseres, og at psykisk sygdom og sårbarhed kan forhindres og forebygges. ■

Rune Andersen, psykolog, ph.d.

REFERENCER

- [1] LaPlant, Q., Nestler, E.J. (2011) CRACKing the histone code: cocaine’s effects on chromatin structure and function. *HormBehav.* 59(3), 321-30.
- [2] Rodgers, A.B., et al. (2013) Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci.* 22;33(21), 9003-12.
- [3] Weaver, I.C., et al. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 7(8), 847-54.
- [4] 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. *ProcNatlAcadSci USA.* 103(9), 3480-5.
- [5] Weaver, I.C., et al. (2005) Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci.* 25(47), 11045-54.
- [6] McGowan, P.O., et al. (2009) Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 12(3), 342-8.
- [7] Untermaehrer, E., et al. (2012) Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Transl Psychiatry.* 2.
- [8] Klengel, T., et al. (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci.* 16(1), 33-41.
- [9] Dempster, E.L., et al. (2011) Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 20(24), 4786-96.
- [10] Perroud, N., et al. (2013) Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *TranslPsychiatry.* 3.