

Mechanizmy epigenetyczne stresu i depresji

Epigenetic mechanisms of stress and depression

Natalia Chmielewska¹, Janusz Szyndler², Piotr Maciejak²,
Adam Płaźnik¹

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zakład Neurochemii

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT),
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Summary

The etiopathogenesis of mood disorders is not fully understood. Among different possible causes, the involvement of genetic factors is taken into account. The manifestation of clinical symptoms cannot be assigned to a single gene mutation, thus the epigenetic association in the origin of those illnesses is suggested. The epigenetic regulation of gene expression, evoked by environmental stimuli rests upon producing persistent changes in its expression. There are several epigenetic mechanisms that change the accessibility of DNA to transcriptional factors such as acetylation/deacetylation and methylation/demethylation of the histones or an introduction of methyl groups to the cytosine of the DNA. Early and adult stress exposure is believed to have an association with epigenetic alteration of genes involved in mood regulation, for example, genes involved in the regulation of the HPA axis activity (NR3C1) or responsible for the serotonergic neurotransmission (SLC6A4). The data coming from epigenetic research indicate that mechanism of action of some antidepressants such as fluoxetine and escitalopram or mood stabilizers such as valproic acid, is at least partly associated with the epigenetic processes. Moreover, the epigenetic changes in some genes are believed to be promising diagnostic tools. These changes may help to identify the groups of patients particularly vulnerable to mental disorders and may have potential utility as biomarkers facilitating diagnosis and treatment of psychiatric disorders. Taken together, the epigenetic research will reveal neurobiological underpinnings of affective disorders and may open a new pharmacological avenue for patients suffering from mood disorders and other mental disorders.

Słowa kluczowe: epigenetyka, zaburzenia nastroju, modyfikacje epigenetyczne jako cel terapeutyczny

Key words: epigenetics, mood disorders, epigenetic modification as a therapeutic target

Wstęp

Zaburzenia lękowe, depresja i zespół stresu pourazowego są jednymi z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, dotyczących odpowiednio 220, 322 i 44 miliony ludzi na świecie [1]. Pomimo istotnych różnic w ich obrazie klinicznym sugeruje się, że etiopatogeneza tej grupy chorób może być zbliżona. Postuluje się udział zaburzeń neurotransmisji serotoninowej, noradrenergicznej i glutaminianergicznej, a także zaburzeń regulacji i aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (*Hypothalamic–Pituitary–Adrenal* – HPA). Przypuszcza się, że zmiany w neurotransmisji mogą być wywołane przez wiele czynników, m.in. przez czynniki genetyczne. Niemniej jak dotąd, pomimo zastosowania w badaniach klinicznych badań asocjacyjnych w skali genomu (*Genome-wide Association Studies* – analiza GWAS), nie udało się wskazać pojedynczych *loci* genowych bezpośrednio związanych z zaburzeniami lękowymi i/lub depresją [2]. Ale też coraz więcej danych sugeruje, że interakcja między czynnikami zewnętrznymi, takimi jak ekspozycja na stres w dzieciństwie lub w wieku dorosłym, a poszczególnymi genami ma znaczenie w aspekcie zwiększonej podatności na zaburzenia lękowe i depresję. W związku z tym, mimo że etiologia zaburzeń nastroju nie jest związana z mutacją pojedynczego genu, w etiopatogenezie tych schorzeń bierze się pod uwagę udział czynników epigenetycznych [3].

Pojęcie epigenetyki odnosi się do mechanizmów, które mogą modulować ekspresję genów i zmieniać fenotyp komórek. Grecki prefiks *epi* – znaczy „ponad”, co wskazuje, że zmiany epigenetyczne nie są związane ze zmianą sekwencji DNA, ale są nabytymi modyfikacjami struktury chromatyny i/lub modyfikacjami nukleotydów. Epigenetyka zajmuje się także badaniem mechanizmów, przez które czynniki środowiskowe mogą prowadzić do trwałych zmian w ekspresji genów i zwiększać wrażliwość na choroby, np. te związane ze stresem [3]. Modyfikacje epigenetyczne charakteryzują się unikalnymi właściwościami. Z jednej strony wiadomo, że mogą mieć trwały charakter i podlegają dziedziczeniu. Z drugiej strony wykazano, że mechanizm działania niektórych leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych stosowanych w praktyce klinicznej, takich jak kwas walproinowy, amitryptylina, fluoksetyna, escitalopram, pomimo odmiennych właściwości farmakodynamicznych, może być związany z wpływem na zmiany epigenetyczne [4].

W niniejszej pracy podjęto próbę przedyskutowania wpływu negatywnych doświadczeń przeżytych w dzieciństwie lub w wieku dorosłym na występowanie zmian epigenetycznych, które łączą się z występowaniem zaburzeń lękowych czy depresyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem tych, które są związane z zaburzeniami aktywności osi HPA, układu serotonergicznego oraz dopaminergicznego. Omówiono także pokrótce mechanizmy działania wybranych leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych z uwzględnieniem ich wpływu na mechanizmy epigenetyczne.

Przegląd mechanizmów epigenetycznych

Zmiana struktury chromatyny

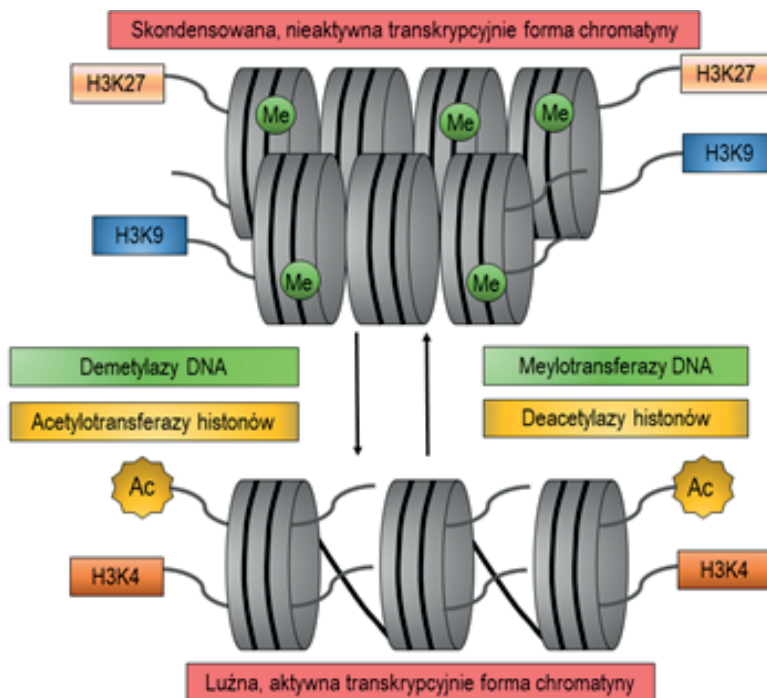
Chromatyna zbudowana jest z DNA, histonów i białek niehistonowych. Przez kondensowanie nici DNA w struktury wyższego rzędu pełni funkcję organizującą dla genomu. Podstawową jednostką organizującą chromatynę jest nukleosom, zbudowany z nici DNA o długości około 146 par zasad owiniętych wokół oktameru białek histonowych, który jest utworzony z ośmiu białek histonowych (po dwie cząsteczki histonów: H2A, H2B, H3 i H4). Histon H1 jest piątym histonem, którego funkcja polega na zmniejszeniu odległości między nukleosomami i ułatwia on przyjmowanie przez DNA bardziej kompaktowej struktury [5]. Zmiana struktury chromatyny odgrywa kluczową rolę w utrzymywaniu równowagi między jak najefektywniejszym magazynowaniem DNA a jej funkcjonalną użytecznością. Skondensowana chromatyna stanowi fizyczną barierę przed procesami związanymi z aktywacją ekspresji genów i jest uważana za jej nieaktywną transkrypcyjnie formę. Luźna forma chromatyny jest z kolei jej formą aktywną, która umożliwia transkrypcję poszczególnych genów. Istnieje szereg różnych mechanizmów epigenetycznych, takich jak acetylacja-deacetylacja czy metylacja-demetylacja histonów, które mogą wpływać na strukturę chromatyny i zmieniać dostęp czynników transkrypcyjnych do DNA.

Acetylacja histonów polega na wprowadzaniu grupy acetylowej do ogonów histonów (motywu N-końcowego) przez neutralizację ich dodatniego ładunku, co z kolei zaburza wiązanie między negatywnie naładowaną nicią DNA i w konsekwencji prowadzi do rozluźnienia struktury chromatyny i aktywacji procesów transkrypcji [6] (rys. 1). Acetylacja histonów jest katalizowana przez acetylotransferazy histonowe (*Histone Acetyltransferases* – HATs). Deacetylacja jest reakcją odwrotną, związaną z usuwaniem reszt acetylowych i zmniejszeniem aktywności transkrypcyjnej, katalizowaną przez deacetylasy histonów (*Histone Deacetylases* – HDACs) [7]. Właściwa równowaga między działaniem HATs i HDACs jest kluczowa zarówno z punktu widzenia optymalnego funkcjonowania rdzenia histonowego, jak i dla regulacji transkrypcji [7]. Istotną funkcję w regulacji aktywności HDACs pełni silny represor transkrypcji – czynnik REST (*Repressor Element-1 Silencing Transcription Factor*). REST przyłącza się do miejsca regulacyjnego RE1 (*Repressor Element-1 Motif*) docelowych genów i następnie przy udziale białek regulacyjnych rekrutuje HDAC1 i HDAC2, co z kolei prowadzi do hamowania transkrypcji poszczególnych genów [8].

Inną formą modyfikacji epigenetycznych, katalizowaną przez metylotransferazy histonów (*Histone Methyltransferases* – HMTs), jest metylacja histonów, która dodaje grupy metylowe do reszt lizyny w histonach. Metylacja histonów tworzy specyficzne miejsca dokowania, które umożliwiają rekrutowanie czynników transkrypcyjnych do *loci* poszczególnych genów. Metylacja histonów może wiązać się zarówno z wyciszeniem, jak i aktywacją genów. Przykładem metylacji aktywującej jest metylacja reszty K4 w histonie 3-H3K4, natomiast hamującej – metylacja histonu 3 w pozycji K9 (H3K9) lub K27 (H3K27) (rys. 1). Metylacje reszt lizynowych histonów uważa się za ich najbardziej stabilną modyfikację, jednak odkrycie demetylaz histonowych (*Histone Demethylases* – HDMs) wskazuje, że zmiany te mogą mieć charakter odwracalny [9].

Metylacja DNA

Kolejny mechanizm epigenetyczny związany z metylacją polega na wprowadzeniu grup metylowych do cytozyny w DNA w obszarach bogatych w sekwencje CpG (dinukleotydy cytozyna-grupa fosforanowa-guanina). Reakcja ta jest katalizowana przez metylotransferazy DNA (*DNA Methyltransferases* – DNMTs) i uważa się, że skutkuje hamowaniem transkrypcji genu poprzez zapobieganie ich rozpoznawaniu przez aktywowane czynniki transkrypcyjne (rys. 1). Początkowo istniało przekonanie, że metylacja DNA ma charakter nieodwracalny, a jedynym sposobem demetylacji jest „pasywna” demetylacja, kiedy reszty metylowe są tracone podczas replikacji, przy braku obecności metylotransferaz DNA. Badania in vitro wykazały jednak, że demetylaza DNA może demetylować miejsca CpG, a także w pełni metylowane i częściowo metylowane DNA.



Rysunek 1. Schemat przedstawiający zaangażowanie mechanizmów epigenetycznych w regulację procesów przebudowy chromatyny: H3K9, H3K27 – przykłady metylacji histonów związanych z represją procesów transkrypcji; H3K4 – przykład metylacji histonów związanej z aktywacją transkrypcji; Me – metylacja cytozyny DNA; Ac – acetylacja histonów

Rola niekodującego RNA w regulacji mechanizmów epigenetycznych

Niekodujące RNA (ncRNA) są to cząsteczki nukleotydowe, które nie kodują białek, ale regulują procesy translacji. NcRNA dzieli się na dwie główne grupy w zależności od ich wielkości, tj. małe ncRNA (poniżej 200 nukleotydów) i długie ncRNA (powyżej 200 nukleotydów) [10]. Przedmiotem badań najczęściej są (należące do krótkich ncRNA) mikro RNA (miRNA), które wiążąc się z komplementarnymi regionami mRNA, regulują translację, głównie przez hamowanie syntezy białek w drodze enzymatycznej degradacji mRNA lub przez tworzenie fizycznej przeszkody dla czynników translacyjnych [11]. miRNA są ważnymi regulatorami enzymów kontrolujących zmiany epigenetyczne, tj. DNMTs i HDACs. Pewne miRNA specyficzne dla układu nerwowego mogą być regulowane przez czynnik REST [12]. Z kolei niektóre miRNA są w stanie zmniejszać ekspresję REST [13]. Choć badania nad miRNA ciągle są na wstępnym etapie, uważa się, że analiza miRNA może być pomocna w identyfikacji procesów neurobiologicznych kluczowych w etiopatogenezie zaburzeń lękowych, depresji oraz innych zaburzeń psychicznych [14]. Ponadto miRNA budzi coraz większe zainteresowanie jako wiarygodny marker diagnostyczny depresji [15].

Mechanizmy epigenetyczne traumy wczesnodziecięcej i stresu w wieku dorosłym

Epigenetyka stresu

Niekorzystne doświadczenia dziecięce, takie jak separacja od rodziców czy doświadczanie przemocy zarówno fizycznej, jak i seksualnej, są związane z podwyższonym ryzykiem pojawienia się zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych w wieku późniejszym [16, 17]. Wydaje się, że traumatyczne doświadczenia wpływają na aktywność wielu systemów biologicznych poprzez mechanizmy epigenetyczne [18]. Wykazano na przykład, że mogą one oddziaływać na aktywność osi HPA. Dochodzi wówczas do wzrostu wydzielania czynnika uwalniającego kortykotropinę (*Corticotropin-Releasing Factor* – CRF) i hormonu adrenokortykotropowego (*Adrenocorticotropic Hormone* – ACTH), co prowadzi do zwiększenia uwalniania glikokortykoidów. W konsekwencji aktywowane receptory glikokortykoidowe (*Glucocorticoid Receptor* – GR) przemieszczają się do jądra, gdzie regulują transkrypcję wielu genów, w tym także tych zaangażowanych w procesy epigenetyczne. Ponadto stresujące przeżycia przez aktywację czynników transkrypcyjnych, takich jak CREB (*cAMP Response Element-Binding Protein*), REST, a także rodzinę białek Fos, Jun, mogą wpływać na mechanizmy epigenetyczne [19].

Wpływ niekorzystnych doświadczeń życiowych przeżytych w dzieciństwie na zmiany epigenetyczne

Osoby z wczesnymi niekorzystnymi doświadczeniami dziecięcymi charakteryzują się większą podatnością na pojawienie się zaburzeń nastroju, zaburzeń lękowych i zaburzeń pourazowych w życiu dorosłym [16, 17]. Zaburzenia te zwykle charakte-

ryzują się wczesnym początkiem, dłuższym czasem trwania, większym nasileniem, a także wyższym ryzykiem oporności na leczenie farmakologiczne [20]. Uważa się, że zwiększona podatność na wystąpienie tych zaburzeń jest spowodowana zmianami w aktywności osi HPA. Wczesne niekorzystne doświadczenia dziecięce mogą wywoływać epigenetyczne modyfikacje osi HPA i zmieniać jej reaktywność na środowiskowe czynniki stresogenne. U chorych z depresją, którzy doświadczyli przemocy seksualnej na wczesnym etapie życia, obserwowano zwiększoną metylację promotora NR3C1, genu kodującego GR [21]. Intensywność traumatycznych doznań (czas trwania, częstość, ich liczba i charakter) korelowała dodatnio z poziomem metylacji promotora NR3C1 [21]. Co istotne, wzrost metylacji NR3C1 zaobserwowano także u zdrowych osób dorosłych z wywiadem zaburzeń więzi rodzicielskich i maltretowania w dzieciństwie. Podobnie u osób, które popełniły samobójstwo, z wywiadem separacji od matek w okresie okołoporodowym, stwierdzono zwiększoną metylację cytozyny w promotorze NR3C1 [16]. Ponadto w populacji osób ze zwiększoną metylacją NR3C1 odnotowano zmniejszoną odpowiedź kortyzolu zarówno w teście hamowania deksametazonem, jak i w teście stymulacji CRF [22]. Wydaje się, że zmieniona ekspresja GR może prowadzić do zwiększonej podatności na depresję, zaburzenia lękowe i zaburzenia stresu pourazowego [21, 22].

Zmiany epigenetyczne odnoszą się także do genów, których produkty białkowe są związane z regulowaniem aktywności osi HPA. U pacjentów z wczesnymi niekorzystnymi doświadczeniami dziecięcymi obserwowano obniżoną metylację genu FKBP5, który koduje białko FK506, będące istotnym modulatorem receptorów GR [23]. Zaobserwowano, że białko wiążące FK506 zmniejsza wiązanie ligandów z receptorami GR i zmniejsza translokację kompleksu receptorowego do jądra komórkowego. Jako że receptory GR pośredniczą w negatywnym sprzężeniu zwrotnym osi HPA w odpowiedzi na stres, nieprawidłowa funkcja tego białka może prowadzić do dysregulacji osi, co może mieć długofalowe konsekwencje [23]. Wyniki te sugerują, że traumatyczne doświadczenia we wczesnym okresie życia mogą trwale modyfikować funkcję osi HPA przez epigenetyczne modyfikacje genów związanych z GR.

Sugeruje się też, że nadmierna aktywność osi HPA spowodowana traumatycznymi doświadczeniami we wczesnym okresie życia może być jedną z przyczyn samobójstw [24]. U osób, które popełniły samobójstwo, z wykorzystywaniem w wywiadzie, stwierdzono zwiększoną metylację wariantów 1B i 1C genu GR w porównaniu z osobami bez tego typu doświadczeń [25]. Zwiększona metylacja wariantów receptorów GR może przyczynić się do rozregulowania pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi stresu (HPA).

W innym badaniu, przeprowadzonym na 85 zdrowych osobach, oceniano związek między metylacją genu kodującego ligand dla receptora kinazy tyrozynowej KIT (KITLG) a odpowiedzią kortyzolu na bodźce stresowe. Wykazano, że metylacja KITLG jest odpowiedzialna za związek między występowaniem traumatycznych doświadczeń w dzieciństwie a poziomem kortyzolu w odpowiedzi na stres [26]. Wyniki analizy wskazują, że zaburzenia funkcji osi HPA, prowadzące do zmienionej reakcji na bodźce stresowe, mogą wynikać ze zmian epigenetycznych wywołanych traumatycznymi doświadczeniami z dzieciństwa.

W kolejnym badaniu, z zastosowaniem GWAS, oceniano stan metylacji genów u mężczyzn z doświadczeniem wykorzystywania w dzieciństwie (sprawdzano metylację promotorów ponad 20 000 genów i 489 mikroRNA). Stwierdzono, że wykorzystywanie w dzieciństwie wiąże się ze zmianami w metylacji niemal 1000 promotorów genów (311 hipermetylowanych i 686 hipometylowanych). Wyniki te wskazują, że wykorzystywanie dzieci może spowodować u nich znaczące zmiany epigenetyczne [27].

Warto zauważyć, że niekorzystne doświadczenia dziecięce wywołują długotrwałe zmiany nie tylko w funkcjonowaniu osi HPA, ale mogą też wpływać na układ serotoninergiczny. Z kolei zmiany w jego aktywności przyczyniają się do pojawienia się zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych [28]. Przedmiotem zainteresowania jest gen transportera serotoniny (SLC6A4), kluczowego regulatora neurotransmisji serotoninergicznej. U pacjentów z niekorzystnymi doświadczeniami dziecięcymi stwierdzono zwiększoną metylację genu SLC6A4 lub promotora SLC6A4 [28, 29]. Podwyższenie metylacji korelowało zarówno z występowaniem niekorzystnych doświadczeń dziecięcych, jak i z nasileniem objawów klinicznych [28]. W badaniu bliźniąt w wieku 5, 7 i 10 lat zaobserwowano silniejszą metylację DNA genu SLC6A4 u tych z negatywnymi doświadczeniami w wywiadzie. Ponadto u dzieci z podwyższoną metylacją genu SLC6A4 odnotowano osłabioną odpowiedź kortyzolu na czynniki stresowe [30]. Sugeruje to, że niekorzystne doświadczenia dziecięce, przez epigenetyczną modyfikację genu transportera serotoniny, mogą trwale zaburzać tę neurotransmisję w dalszym życiu.

Wpływ stresu w życiu dorosłym na mechanizmy epigenetyczne

Badania dotyczące określania wpływu stresu w okresie dorosłym na zmiany epigenetyczne u ludzi są nieliczne i w większości pochodzą z analiz przypadków pacjentów z zespołem stresu pourazowego. Konsekwencją narażenia na sytuacje stresowe w osób dorosłych może być wpływ na białka regulujące aktywność osi HPA. U personelu wojskowego w Afganistanie niższa metylacja genu SKA2 (jego produkt białkowy jest związany z transportem GR do jądra) łączyła się z wyższą podatnością na zespół stresu pourazowego po zwolnieniu ze służby. Sama ekspozycja na stres w tracie służby powodowała jednak wzrost metylacji genu SKA2 [31]. Stwierdzono też, że metylacja SKA2 pozytywnie koreluje z nasileniem objawów u żołnierzy, którzy pełnili służbę w Afganistanie [32].

U dorosłych, podobnie jak u dzieci, obserwuje się występowanie zmian epigenetycznych w genach regulujących aktywność układów monoaminergicznych. U kobiet z zespołem stresu pourazowego, które były ofiarami przemocy, zaobserwowano zróżnicowaną metylację promotora genu receptora 3A dla serotoniny (HTR3A). W regionie 2 i 3 promotora odnotowano zmniejszenie metylacji, natomiast w regionie 4 i 5 promotora metylacja była podwyższona. Obniżona metylacja w regionie 2 i 3 była skorelowana nie tylko z występowaniem epizodów przemocy, ale też z ich nasileniem w wywiadzie [33]. Wykazano ponadto, że zmiany w metylacji promotora HTR3A mają wpływ na prawidłowe funkcjonowanie przyśrodkowej części kory przedczołowej, która jest istotną strukturą z punktu widzenia patogenezy zespołu stresu pourazowego [33].

Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w badaniu, w którym oceniano stopień metylacji genu dla receptora 5-HT3A u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, zaburzeniami osobowości i zespołem nadaktywności z deficytem uwagi. Wykazano, że pacjenci z większym nasileniem objawów klinicznych mają w wywiadzie traumatyczne doświadczenia z dzieciństwa oraz towarzyszące im zmiany epigenetyczne pod postacią zaburzeń metylacji genu dla receptora 5-HT3A [34].

Zwiększenie podatności na zespół stresu pourazowego dotyczy także modyfikacji epigenetycznych genu kodującego transporter dla dopaminy (SLC6A3-DAT1). Stwierdzono, że podwyższona metylacja genu SLC6A3 w rejonie cg13202751 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tego zespołu [35]. Sugeruje się, że zwiększona metylacja promotora genu SLC6A3 może powodować obniżoną ekspresją transportera dopaminy, czego konsekwencją może być zwiększony poziom dopaminy w szczelinie synaptycznej. Wcześniejsze badania, w których obserwowano podwyższony poziom dopaminy w osoczu i moczu u pacjentów z PTSD, wydają się potwierdzać te dane [35].

Dotychczas nie udało się zatem określić jednego, wspólnego epigenetycznego podłoża zaburzeń nastroju oraz depresji. Podejrzewa się, że wzrost ryzyka depresji będącej konsekwencją ekspozycji na bodźce stresowe może wynikać z silnego wpływu stresu na aktywność wielu układów neuroprzekaźnikowych czy osi HPA [36]. Ponadto ekspozycja na stres w okresie rozwojowym może powodować zaburzenia neuroplastyczności, które z kolei mogą wywoływać zmiany w rozwoju struktur mózgu takich jak: kora czołowo-oczołowa, kora przedczołowa czy układ limbiczny – a ich prawidłowe funkcjonowanie jest kluczowe z punktu widzenia regulacji nastroju. Wydaje się więc, że patogeneza depresji, chociaż w dalszym ciągu nie w pełni wyjaśniona, może być także związana z mechanizmami epigenetycznymi.

Mechanizmy epigenetyczne a leczenie depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej

Zmiany epigenetyczne a leki przeciwdepresyjne

Rosnąca ilość danych klinicznych wskazuje, że analiza zmian epigenetycznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi może być nie tylko wskaźnikiem poprawy stanu klinicznego, ale też predyktorem odpowiedzi na leczenie farmakologiczne. Najbardziej obiecującym markerem epigenetycznym jest metylacja genu SLC6A4 oraz monitorowanie poziomu obwodowego czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego – BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), którego stężenie zależy bezpośrednio od metylacji jego genu.

Dane kliniczne sugerują, że obniżona metylacja promotora genu SLC6A4 jest powiązana ze słabszą odpowiedzią na escitalopram [37]. Uważa się, że niewystarczająca odpowiedź na leczenie może być wywołana zwiększoną ekspresją transporterów serotoniny, a w konsekwencji zmniejszeniem dostępności serotoniny w szczelinie synaptycznej. Okada i wsp. [4] stwierdzili, że wyjściowo wyższy poziom metylacji genu promotora SLC6A4 koreluje z lepszą odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne (paroksetynę, fluwoksaminę lub milnacipran). Sugeruje to, że ocena poziomu metyla-

cji SLC6A4 przed rozpoczęciem farmakoterapii może mieć wartość predykcyjną dla skuteczności leczenia przeciwdepresyjnego.

Innym elementem uznanym za jeden z najważniejszych mediatorów neuroplastyczności w zaburzeniach związanych ze stresem jest BDNF [38, 39]. Wykazano, że u nieleczonych pacjentów z depresją stężenie BDNF w osoczu jest obniżone [39, 40]. Ponadto stwierdzono, że osoby z nawrotem depresji miały znacznie niższe stężenie BDNF w osoczu niż w momencie rozpoznania choroby [41]. Obserwowany w badaniach przedklinicznych i klinicznych spadek poziomu BDNF (w ośrodkowym układzie nerwowym i na obwodzie) przypuszczalnie jest efektem zwiększonej metylacji promotora genu dla BDNF. W związku z tym postuluje się rozważenie metylacji genu BDNF jako potencjalnego markera diagnostycznego zaburzeń afektywnych. Warto zauważyć, że skuteczne leczenie przeciwdepresyjne zwiększa poziom BDNF w osoczu [40, 42]. Stwierdzono, że brak wzrostu poziomu BDNF w osoczu w pierwszym tygodniu leczenia farmakologicznego może prognozować ograniczoną odpowiedź na leki przeciwdepresyjne [41]. W mózgach pacjentów leczonych farmakologicznie wykazano wzrost ekspresji mRNA dla BDNF, podczas gdy u nieleczonych pacjentów ekspresja ta była obniżona. Ponadto leczeni pacjenci mieli niższy poziom represyjnej metylacji histonowej H3K27me3 w promotorze genu BDNF [43]. U pacjentów z depresją obserwowano zwiększenie poziomu mRNA dla BDNF w grupie chorych prawidłowo odpowiadających na leczenie. Efekt ten korelował ze spadkiem poziomu represyjnej metylacji histonu H3K27. Represyjna metylacja histonu ujemnie korelowała też z nasileniem depresji [44].

Inhibitory deacetylaz histonowych

Sugeruje się, że stosowanie inhibitorów deacetylaz histonów może stać się nowatorską metodą leczenia depresji i innych zaburzeń afektywnych. Inhibitory HDACs to naturalne lub syntetyczne małe cząsteczki, które mogą hamować aktywność HDAC i wpływać na dostępność chromatyny dla czynników transkrypcyjnych. Obecnie wyróżniamy cztery grupy inhibitorów HDACs: (1) krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (np. maślan sodu, fenylomaślan, walproinian, entinostat – MS-275), (2) kwasy hydroksamowe (np. trichostatyna A), (3) epoksyketony (trapoksyna) i (4) benzamidy [45].

Jak dotąd niemal wszystkie dane dotyczące mechanizmów działania inhibitorów HDACs pochodzą z badań na zwierzętach. Inhibitory HDACs zmniejszały zachowania typu depresyjnego w wielu zwierzęcych modelach stresu i depresji. Na przykład podawanie walproinianu sodu, który oprócz innych mechanizmów działania jest też inhibitorem HDACs, zmniejsza zachowania typu lękowego i depresyjnego u zwierząt doświadczalnych, a także może odwrócić zmiany w ekspresji H3, H4 i HDAC5 spowodowane stresem [46]. Entinostat (MS-275), inny inhibitor HDACs, ogranicza zachowania podobne do depresyjnych u myszy, takie jak czas bezruchu w teście wymuszonego pływania (*Forced Swim Test* – FST) i w teście zawieszania za ogon (*Tail Suspension Test* – TST) [47].

Inny inhibitor HDACs, maślan sodu, wywiera działanie przeciwdepresyjne, powodując krótkotrwałą hiperacetylację histonów i zwiększając poziom mRNA dla BDNF [48,

49]. W modelu przewlekłego stresu mechanizm działania maślanu sodu był związany ze zwiększoną acetylacją histonów H4 i H3 i znormalizowaniem poziomu HDAC2 [49]. Maślan sodu w skojarzeniu z fluoksetyną nasila jej działanie, obniżając czas bezruchu w TST [48]. Efekt nie był tak znaczący, gdy leki podawano oddzielnie, co wskazuje na przewagę skojarzonego stosowania antydepresantów z inhibitorami HDACs [48].

W badaniach przedklinicznych imipramina odwracała zachowania oraz zmiany neurobiologiczne wywołane ekspozycją na drapieżnika oraz w FST [50, 51]. Po zastosowaniu imipraminy poziomy HDAC5 i HDAC2 powróciły do wartości kontrolnych [50, 52]. Również badania na ludziach, chociaż nieliczne, wykazały, że modyfikacja histonów może być jednym z mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych. U pacjentów z depresją, którzy byli leczeni fluoksetyną, ujawniono zmniejszoną acetylację histonu H3 w promotorze genu CaMK2A (zależna od wapnia/kalmoduliny kinaza białkowa II α , kluczowa dla plastyczności synaptycznej) w jądrze półleżącym przegrody [53]. Tym epigenetycznym zmianom towarzyszyły obniżony poziom mRNA dla CaMK2A i zwiększona represyjna dimetylacja histonów – H3K9. Autorzy powiązali mechanizm działania przeciwdepresyjnego z obniżeniem ekspresji CaMK2a stwierdzanym w modelu mysim i odnieśli ten wniosek do badań klinicznych, sugerując nowy mechanizm działania fluoksetyny [53].

Różne inhibitory HDACs o odmiennej farmakokinetyce i powinowactwie do HDAC są testowane pod kątem ich potencjalnego działania przeciwdepresyjnego w zwierzęcych modelach depresji. Podobne zmiany w histonach i enzymach związanych z modyfikacjami histonów stwierdzono w ludzkim mózgu, jak i w tkankach zwierzęcych. Sugeruje się zatem, że inhibitory HDACs mogą znaleźć zastosowanie zwłaszcza w leczeniu depresji odpornej na stosowane środki przeciwdepresyjne [54]. Obecnie spośród HDACi tylko kwas walproinowy jest wykorzystywany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej [55]. Inne inhibitory HDACs nie mają w pełni zdefiniowanych punktów chwytu i w związku z tym mogą wywoływać niespecyficzne efekty uboczne [56]. Niemniej wydaje się, że modyfikacja histonów może stać się obiecującą strategią w leczeniu zaburzeń afektywnych.

Markery epigenetyczne wspomagające rozpoznanie oraz monitorowanie leczenia

Rozpoznanie większości chorób psychicznych opiera się na analizie objawów klinicznych. Obecnie poza testem hamowania deksametazonem nie są dostępne obiektywne laboratoryjne testy diagnostyczne, które mogłyby poprawić diagnostykę zaburzeń afektywnych.

Uważa się, że analiza metylacji w komórkach krwi obwodowej może w przyszłości posłużyć jako wskaźnik niektórych objawów chorób psychicznych. Wśród rozważanych zmian epigenetycznych najbardziej obiecujące w kontekście potencjalnego wykorzystania jako biomarkery są wzorce metylacji genów: BDNF, SKA2, NRC1, SLC6A4 i FKBP5. Wykazano, że ocena metylacji promotora genu dla BDNF może być użytecznym markerem choroby, ponieważ u pacjentów chorych na depresję zaobserwowano istotny wzrost metylacji promotora genu BDNF we krwi obwodowej. Ponadto stwierdzono, że wyższy poziom metylacji genów BDNF oraz SKA2 koreluje z występowaniem myśli

samobójczych w tej grupie chorych [57, 58]. Podobnie jako marker rozwoju zespołu stresu pourazowego u weteranów wojennych został wskazany gen NRC3C1, którego niższa metylacja korelowała z większą podatnością na rozwój choroby [59].

W związku z potencjalną zdolnością leków przeciwdepresyjnych do odwracania zmian epigenetycznych uważa się, że ocena stopnia metylacji niektórych genów może być wiarygodnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie farmakologiczne. U pacjentów z depresją niska metylacja genu SLC6A4 była predyktorem obniżonej skuteczności leczenia lekami przeciwdepresyjnymi [37]. U pacjentów cierpiących na zespół stresu pourazowego ocena metylacji genu NR3C1 przed leczeniem była pomocna w przewidywaniu efektywności leczenia, jednak nie różnicowała pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie i pacjentów opornych. Z kolei metylacja genu FKBP5 nie miała wprawdzie właściwości predykcyjnych co do skuteczności leczenia, jednak obniżała się wraz z polepszaniem się stanu klinicznego pacjentów [59].

Poza określeniem stopnia metylacji poszczególnych genów także ocena białek zaangażowanych w modyfikacje histonów jest rozważana jako potencjalny marker zaburzeń afektywnych. W leukocytach chorych z depresją wykazano wyższy poziom mRNA dla HDAC2 oraz HDAC5 niż u pacjentów w remisji [60, 61]. Ponadto u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową odnotowano wyższy poziom mRNA dla HDAC4 w porównaniu z grupą kontrolną [61]. Niższy poziom mRNA dla HDAC6 oraz HDAC8 u pacjentów chorych na depresję nie korelował jednak z dynamiką choroby. Stosunkowo nową koncepcją w poszukiwaniu biomarkerów jest analiza poziomu mRNA dla sirtuin 1, 2 i 6 [62]. Lista potencjalnych biomarkerów epigenetycznych została zaprezentowana w tabeli 1. Niemniej pomimo intensywnych badań identyfikacja biomarkera, który byłby użyteczny w psychiatrycznej praktyce klinicznej, wciąż nie jest zakończona i wymaga dalszych badań.

Tabela 1. Potencjalne biomarkery epigenetyczne wspomagające leczenie i diagnozę zaburzeń afektywnych

Modyfikacja epigenetyczna	Potencjalny marker	Wzór epigenetyczny	Źródło	Wartość kliniczna	Referencje
Metylacja DNA	SLC6A4	Niższa metylacja	Leukocyty krwi obwodowej	Przewidywanie odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne	[37]
	BDNF	Wyższa metylacja	Leukocyty krwi obwodowej	Marker depresji	[39]
	BDNF	Wyższa metylacja	Leukocyty krwi obwodowej	Predyktor występowania myśli samobójczych	[57]
	SKA2	Wyższa metylacja	Leukocyty krwi obwodowej	Predyktor występowania myśli samobójczych	[58]
	NR3C1	Niższa metylacja	Leukocyty krwi obwodowej	Podatność na PTSD	[59]
	FKBP5	Niższa metylacja	Leukocyty krwi obwodowej	Monitorowanie skuteczności leczenia na PTSD	[59]

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Białka zaangażowane w modyfikacje histonów	HDAC2 HDAC5	Wyższy poziom mRNA	Leukocyty krwi obwodowej	Marker stanu depresyjnego w depresji	[61]
	HDAC6 HDAC8	Niższy poziom mRNA	Leukocyty krwi obwodowej	Marker depresji	[61]
	HDAC4	Wyższy poziom mRNA	Leukocyty krwi obwodowej	Marker choroby dwubiegunowej	[61]

Wnioski

W ostatnich latach podkreśla się znaczącą rolę mechanizmów epigenetycznych w etiologii chorób psychicznych. Modyfikacje epigenetyczne mogą wpływać na dostępność wielu białek (np. transporterów, receptorów) poprzez zmiany w procesach transkrypcji oraz translacji, co może wpływać na neurotransmisję i prowadzić do pojawienia się objawów klinicznych chorób psychicznych. Mechanizm działania niektórych leków przeciwdepresyjnych oraz normotymicznych stosowanych w leczeniu psychiatrycznym związany jest po części z wpływem na procesy epigenetyczne. Przykładem leków przeciwdepresyjnych o takim potencjale mogą być fluoksetyna czy escitalopram. Inhibitor deacetylazy histonów 2, kwas walproinowy, jest stosowany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Inne inhibitory deacetylaz również uważa się za substancje o obiecujących własnościach przeciwdepresyjnych wykazanych w modelach zwierzęcych. Niestety ze względu na nie do końca poznany mechanizm działania środki te nie znalazły jeszcze klinicznego zastosowania. Dalsze badania nad mechanizmami epigenetycznymi, które poszerzą nasze zrozumienie zaangażowania tych mechanizmów w etiologii chorób psychicznych, są konieczne do tego, aby udało się stworzyć nowe możliwości terapeutyczne i diagnostyczne w najbliższej przyszłości.

Praca została sfinansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, grant nr 2014/13/B/NZ7/02277. Projekt realizowany z wykorzystaniem infrastruktury CePT finansowanej przez Unię Europejską – Europejski Fundusz Rozwoju Regionalnego w ramach programu operacyjnego „Innowacyjna gospodarka” na lata 2007–2013.

Piśmiennictwo

1. World Health Organization. *Depression and other common mental illnesses. Global health estimates*. 2017; WHO/MSD/MER/2017.2.
2. Otowa T, Hek K, Lee M, Byrne EM, Mirza SS, Nivard MG i wsp. *Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders*. *Mol. Psychiatry* 2016; 21(10): 1391–1399.
3. Yang BZ, Zhang H, Ge W, Weder N, Douglas-Palumberi H, Perepletchikov F i wsp. *Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk*. *Am. J. Prev. Med.* 2013; 44(2): 101–107.
4. Okada S, Morinobu S, Fuchikami M, Segawa M, Yokomaku K, Kataoka T i wsp. *The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression*. *J. Psychiatr. Res.* 2014; 53: 47–53.

5. Allan J, Mitchell T, Harborne N, Bohm L, Crane-Robinson C. *Roles of H1 domains in determining higher order chromatin structure and H1 location*. J. Mol. Biol. 1986; 187(4): 591–601.
6. Choi JK, Howe LJ. *Histone acetylation: Truth of consequences?* Biochem. Cell Biol. 2009; 87(1): 139–150.
7. Selvi RB, Kundu TK. *Reversible acetylation of chromatin: Implication in regulation of gene expression, disease and therapeutics*. Biotechnol. J. 2009; 4(3): 375–390.
8. Ooi L, Wood IC. *Chromatin crosstalk in development and disease: Lessons from REST*. Nat. Rev. Genet. 2007; 8(7): 544–554.
9. Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstone JR, Cole PA i wsp. *Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1*. Cell 2004; 119(7): 941–953.
10. Sana J, Faltejškova P, Svoboda M, Slaby O. *Novel classes of non-coding RNAs and cancer*. J. Transl. Med. 2012; 10: 103.
11. Krol J, Loedige I, Filipowicz W. *The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay*. Nat. Rev. Genet. 2010; 11(9): 597–610.
12. Wu J, Xie X. *Comparative sequence analysis reveals an intricate network among REST, CREB and miRNA in mediating neuronal gene expression*. Genome Biol. 2006; 7(9): R85.
13. Packer AN, Xing Y, Harper SQ, Jones L, Davidson BL. *The bifunctional microRNA miR-9/miR-9* regulates REST and CoREST and is downregulated in Huntington's disease*. J. Neurosci. 2008; 28(53): 14341–14346.
14. Hansen KF, Obrietan K. *MicroRNA as therapeutic targets for treatment of depression*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2013; 9: 1011–1021.
15. Dwivedi Y. *Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: Diagnosis and therapeutic implications*. Dialogues Clin. Neurosci. 2014; 16(1): 43–61.
16. McGowan PO, Sasaki A, Alessio ACD, Dymov S, Labonté B, Szyf M i wsp. *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse*. Nat. Neurosci. 2009; 12(3): 342–348.
17. Viuff AC, Pedersen LH, Kyng K, Staunstrup NH, Børghlum A, Henriksen TB. *Antidepressant medication during pregnancy and epigenetic changes in umbilical cord blood: A systematic review*. Clin. Epigenetics 2016; 8(1): 94.
18. Labonte B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I i wsp. *Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma*. Arch. Gen. Psychiatry 2012; 69(7): 722–731.
19. Robison AJ, Nestler EJ. *Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction*. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12(11): 623–637.
20. Klein DN, Arnow BA, Barkin JL, Dowling F, Kocsis JH, Leon AC i wsp. *Early adversity in chronic depression: Clinical correlates and response to pharmacotherapy*. Depress. Anxiety 2009; 26(8): 701–710.
21. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R i wsp. *Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma*. Transl. Psychiatry 2011; 1: e59.
22. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. *Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: Preliminary findings in healthy adults*. PLoS One. 2012; 7(1): e30148.
23. Klengel T, Mehta D, Anacker Ch, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM i wsp. *Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions*. Nature Neurosci. 2013; 16(1): 33–41.

24. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. *The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans*. Psychoneuroendocrinology 2008; 33(6): 693–710.
25. Labonte B, Yerko V, Gross J, Mechawar N, Meaney MJ, Szyf M i wsp. *Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse*. Biol. Psychiatry 2012; 72(1): 41–48.
26. Houtepen LC, Vinkers CH, Carrillo-Roa T, Hiemstra M, Lier van PA, Meeus W i wsp. *Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans*. Nat. Commun. 2016; 7: 10967.
27. Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, Pinto Pereira SM, Pembrey M, Hertzman C i wsp. *Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA*. BMC Med. Genomics. 2014; 7(1): 13.
28. Kang HJ, Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Kim SW i wsp. *Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2013; 44: 23–28.
29. Vijayendran M, Beach SRH, Plume JM, Brody GH, Philibert RA. *Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter*. Front. Psychiatry 2012; 3: 55.
30. Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A, Pariante CM, Papadopoulos AS, Mill J i wsp. *Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood: A longitudinal study of discordant monozygotic twins*. Psychol. Med. 2013; 43(9): 1813–1823.
31. Boks MP, Rutten BP, Geuze E, Houtepen LC, Vermetten E, Kaminsky Z i wsp. *SKA2 methylation is involved in cortisol stress reactivity and predicts the development of post-traumatic stress disorder (PTSD) after military deployment*. Neuropsychopharmacology 2016; 41(5): 1350–1356.
32. Sadeh N, Spielberg JM, Logue MW, Wolf EJ, Smith AK, Lusk J i wsp. *SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans*. Mol. Psychiatry 2016; 21(3): 357–363.
33. Schechter DS, Moser DA, Pointet VC, Aue T, Stenz L, Paoloni-Giacobino A i wsp. *The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression*. Behav. Brain. Res. 2017; 325(Pt B): 268–277.
34. Perroud N, Zewdie S, Stenz L, Adouan W, Bavamian S, Prada P i wsp. *Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: Link with severity of the disorders and childhood maltreatment*. Depress. Anxiety 2016; 33(1): 45–55.
35. Chang SC, Koenen KC, Galea S, Aiello AE, Soliven R, Wildman DE i wsp. *Molecular variation at the SLC6A3 locus predicts lifetime risk of PTSD in the Detroit neighborhood health study*. PLoS One 2012; 7(6): e39184.
36. Heim C, Binder EB. *Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics*. Exp. Neurol. 2012; 233(1): 102–111.
37. Domschke K, Tidow N, Schwarte K, Deckert J, Lesch K-P, Arolt V i wsp. *Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2014; 17(8): 1167–1176.
38. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczynski F. *The Role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder*. Psychiatry. Investig. 2010; 7(4): 243–250.

39. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Yamawaki S. *Epigenetic Regulation of BDNF Gene in Response to Stress*. *Psychiatry Investig.* 2010; 7(4): 251–256.
40. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BWJH, Kenis G, Prickaerts J i wsp. *Serum levels of brain derived neurotrophic factor in major depressive disorder: State-trait issues, clinical features and pharmacological treatment*. *Mol. Psychiatry* 2011; 16(11): 1088–1095.
41. Tadić A, Wagner S, Schlicht KF, Peetz D, Borysenko L, Dreimüller N i wsp. *The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: A pilot study*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011; 35(2): 415–420.
42. Gonul AS, Adeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. *Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients*. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2005; 255(6): 381–386.
43. Chen ES, Ernst C, Turecki G. *The epigenetic effects of antidepressant treatment on human prefrontal cortex BDNF expression*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(3): 427–429.
44. Lopez JP, Mamdani F, Beaulieu MM, Yang J, Berlim MT, Ernst C i wsp. *Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response*. *Mol. Psychiatry* 2013; 18(4): 398–399.
45. Fischer A, Sananbenesi F, Mungenast A, Tsai LH. *Targeting the correct HDAC(s) to treat cognitive disorders*. *Trends Pharmacol. Sci.* 2010; 31(12): 605–617.
46. Liu D, Qiu HM, Fei HZ, Hu XY, Xia HJ, Wang LJ i wsp. *Histone acetylation and expression of mono-aminergic transmitters synthetases involved in CUS-induced depressive rats*. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2014; 239(3): 330–336.
47. Lin H, Geng X, Dang W, Wu B, Dai Z, Li Y i wsp. *Molecular mechanisms associated with the antidepressant effects of the class I histone deacetylase inhibitor MS-275 in the rat ventrolateral orbital cortex*. *Brain Res.* 2012; 1447: 119–125.
48. Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S. *Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse*. *Biol. Psychiatry* 2007; 62(1): 55–64.
49. Han A, Sung YB, Chung SY, Kwon MS. *Possible additional antidepressant-like mechanism of sodium butyrate: Targeting the hippocampus*. *Neuropharmacology* 2014; 81: 292–302.
50. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O i wsp. *Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors*. *J. Neurosci.* 2009; 29(37): 11451–11460.
51. Hollis F, Wang H, Dietz D, Gunjan A, Kabbaj M. *The effects of repeated social defeat on long-term depressive-like behavior and short-term histone modifications in the hippocampus in male Sprague–Dawley rats*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2010; 211(1): 69–77.
52. Fuchikami M, Morinobu S, Kurata A, Yamamoto S, Yamawaki S. *Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12(1): 73–82.
53. Robison AJ, Vialou V, Sun HS, Labonte B, Golden SA, Dias C i wsp. *Fluoxetine epigenetically alters the CaMKII α promoter in nucleus accumbens to regulate Δ FosB binding and antidepressant effects*. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(5): 1178–1186.
54. Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Okada S, Yamawaki Y, Yamawaki S. *The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016; 64: 320–324.
55. Houtepen LC, Bergen van AH, Vinkers CH, Boks MP. *DNA methylation signatures of mood stabilizers and antipsychotics in bipolar disorder*. *Epigenomics* 2016; 8(2): 197–208.

56. Schroeder FA, Lewis MC, Fass DM, Wagner FF, Zhang YL, Hennig KM i wsp. *A selective HDAC 1/2 inhibitor modulates chromatin and gene expression in brain and alters mouse behavior in two mood-related tests*. PLoS One 2013; 8(8): e71323.
57. Kang HJ, Kim JM, Lee JY, Kim SY, Bae KY, Kim SW i wsp. *BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients*. J. Affect. Disord. 2013; 151(2): 679–685.
58. Kaminsky Z, Wilcox HC, Eaton WW, Van Eck K, Kilaru V, Jovanovic T i wsp. *Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder*. Transl. Psychiatry 2015; 5: e627.
59. Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E i wsp. *Epigenetic biomarkers as predictors and correlates of symptom improvement following psychotherapy in combat veterans with PTSD*. Front. Psychiatry 2013; 4: 118.
60. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Kinouchi S, Tayoshi-Shibuya S i wsp. *Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2007; 31(3): 628–632.
61. Hobara T, Uchida S, Otsuki K, Matsubara T, Funato H, Matsuo K i wsp. *Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients*. J. Psychiatr. Res. 2010; 44(5): 263–270.
62. Abe N, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Yamagata H, Higuchi F i wsp. *Altered sirtuin deacetylase gene expression in patients with a mood disorder*. J. Psychiatr. Res. 2011; 45(8): 1106–1112.

Adres: Janusz Szyndler

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT)

Warszawski Uniwersytet Medyczny

02-097 Warszawa, ul. Banacha 1B

e-mail: jszyndler@yahoo.com

Otrzymano: 14.06.2018

Zrecenzowano: 18.07.2018

Otrzymano po poprawie: 24.07.2018

Przyjęto do druku: 16.08.2018