

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Eliška Strnadová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Epigenetika duševních onemocnění  
Bakalářská práce

2024

Eliška Strnadová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Eliška Strnadová**  
Osobní číslo: **C20392**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Epigenetika duševních onemocnění**  
Téma práce anglicky: **Epigenetisc Of Mental Diseases**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma epigenetika duševních onemocnění.
2. V práci se zaměřte na definici, co je to epigenetika, dále popište nejčastěji se vyskytující duševní onemocnění (např. schizofrenie) a na závěr se zaměřte na popis epigenetiky duševních onemocnění.
3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus* apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Karel Královec, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Ing. Lucie Michalcová**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.**  
děkan

LS.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Epigenetika duševních onemocnění jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 15. 04. 2024

Eliška Strnadová v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce panu RNDr. Karlovi Královi, Ph.D. a paní konzultantce Ing. Lucii Michalcové za odborné vedení, trpělivost a vstřícnost při konzultacích a zpracování této práce. Velké díky patří i mé rodině za trpělivost a podporu během mého studia.

## **ANOTACE**

Tato práce je zaměřena na epigenetiku, vysvětluje její definici, princip a charakteristiku mechanismů. Dále popisuje tři nejnámější duševní onemocnění, mezi které patří schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha. Druhá část práce se zabývá epigenetickými vlivy na tyto duševní onemocnění.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Epigenetické mechanismy, schizofrenie, bipolární afektivní porucha, velká depresivní porucha.

## **TITLE**

Epigenetisc of mental diseases

## **ANNOTATION**

This thesis focuses on epigenetics, explaining its definition, principle and characterization mechanisms. It also describes the three most well-known mental illnesses, which include schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder. The second part of the thesis discusses the epigenetic influences on these mental illnesses.

## **KEYWORDS**

Epigenetic mechanisms, schizophrenia, bipolar affective disorder, major depressive disorder.

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	11
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....	12
ÚVOD.....	16
1. Epigenetika .....	17
1.1 Historie.....	17
1.1.1 Objev epigenetických modifikací .....	19
1.2 Epigenetické mechanismy .....	19
1.2.1 Methylace DNA.....	20
1.2.2 Modifikace histonů .....	21
1.2.3 Nekódující RNA .....	22
2. Schizofrenie .....	27
2.1 Klinické formy schizofrenie .....	27
2.1.1 Paranoidní schizofrenie.....	27
2.1.2 Hebefrenní schizofrenie .....	27
2.1.3 Katatonní schizofrenie .....	27
2.1.4 Nediferencovaná schizofrenie.....	28
2.1.5 Reziduální schizofrenie.....	28
2.1.6 Simplexní schizofrenie .....	28
2.2 Příznaky schizofrenie.....	28
2.2.1 Pozitivní příznaky .....	29
2.2.2 Negativní příznaky.....	29
2.2.3 Kognitivní příznaky .....	30
2.3 Příčiny schizofrenie .....	30
2.3.1 Genetické .....	30
2.3.2 Strukturální změny v mozku.....	31



2.3.3	Neurochemická podstata schizofrenie .....	31
2.3.4	Faktory okolního prostředí.....	32
2.4	Diagnostika schizofrenie.....	32
2.5	Léčba schizofrenie .....	32
3.	Bipolární afektivní porucha .....	34
3.1	Formy bipolární poruchy .....	34
3.2	Příznaky bipolární poruchy.....	35
3.3	Příčiny bipolární poruchy .....	35
3.3.1	Genetické .....	35
3.3.2	Faktory prostředí.....	36
3.3.3	Strukturální a chemické změny v mozku.....	37
3.4	Diagnostika .....	37
3.5	Léčba bipolární poruchy .....	38
4.	Velká depresivní porucha .....	39
4.1	Formy velké depresivní poruchy .....	39
4.1.1	Sezónní depresivní porucha .....	39
4.1.2	Peripartální deprese.....	39
4.1.3	Melancholická deprese .....	40
4.1.4	Psychotická deprese .....	40
4.1.5	Deprese rezistentní na léčbu .....	40
4.2	Příznaky velké depresivní poruchy .....	40
4.3	Příčiny deprese.....	42
4.3.1	Genetika .....	42
4.3.2	Faktory prostředí.....	44
4.3.3	Strukturální a chemické změny v mozku.....	44
4.4	Diagnostika velké depresivní poruchy.....	44
4.5	Léčba velké depresivní poruchy .....	44

5. Epigenetické vlivy .....	46
5.1 Methylace DNA .....	46
5.2 Modifikace histonů .....	48
5.2.1 Methylace histonů .....	48
5.2.2 Acetylace histonů .....	49
5.3 Nekódující RNA .....	50
5.4 Epigenetická terapie .....	52
6. ZÁVĚR .....	54
Přehled citované literatury .....	55

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Časová osa vývoje definice epigenetiky, převzato a upraveno dle: [5]. .....	18
Obrázek 2: Methylace DNA, převzato a upraveno dle: [12]. .....	20
Obrázek 3: Biogeneze miRNA, převzato a upraveno dle: [21]. .....	24
Obrázek 4: Funkce dlouhé nekódující RNA, převzato a upraveno dle: [23]. .....	25
Obrázek 5: Biogeneze circRNA a jejich funkce, převzato a upraveno dle: [25]. .....	26
Tabulka 1: Nekódující RNA a jejich funkce, převzato a upraveno dle: [18]. .....	23
Tabulka 2: Projevy pozitivních příznaků schizofrenie, převzato a upraveno dle: [34]. ..	29
Tabulka 3: Projevy negativních příznaků schizofrenie, převzato a upraveno dle: [36]. ..	30
Tabulka 4: Dědičnost bipolární poruchy v rodině, převzato a upraveno dle: [54]. .....	36
Tabulka 5: Symptomy depresivní poruchy, převzato a upraveno dle: [70]. .....	41
Tabulka 6 Geny náchylné k velké depresivní poruše, převzato a upraveno dle: [74]. ....	43

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

3'UTR – tři netranslatované oblasti

5HT – 5-hydroxytryptamin

5-HTR1A – 5-hydroxytryptaminový receptor 1 A

5HTR2A – 5-hydroxytryptaminový receptor 2 A

ac – acetylace

BDNF – mozkový neurotrofický faktor

CaMKII $\alpha$  – kalmodulin-dependentní proteinkinázy II  $\alpha$

CCAT2 – transkript související s rakovinou tlustého střeva 2

Cdr1as – cerebrální degenerace 1 související s protisměrnou RNA

circRNA – cirkulární RNA

ciRNA – cirkulární intronové RNA

ciRS-7 – cirkulární RNA

COMT – katechol-O-methyltransferáza

CpG – cytosin-fosfát-guanin

CRHR1 – receptor pro hormon uvolňující kortikotropin 1

CT – počítačová tomografie

DA – dopaminergní systém

DISC1 – skeletový protein narušený u schizofrenie 1

DNA – deoxyribonukleová kyselina

Dnmt – enzym DNA methyl transferáza

DRD2 – dopaminový receptor D2

DSM-5 – diagnostický a statistický manuál duševních poruch

EcircRNA – exonové circRNA

ElcircRNA – exon-intronové circRNA

ERBB4 – erb-b2 receptor tyrozinkinázy 4

ESO – angiotenzin I konvertující enzym

Expo5 – transportní komplex Exportinu 5

FKBP5 – FK506 vázající protein 5

GABA – kyselina  $\gamma$ -aminomáselná

GAD 1 – glutamátdekarboxyláza 1

GDNF – mozkový neurotrofický faktor z gliálních buněk

GNB3 – G protein podjednotka *beta* 3

H – histon

H3K4 – histon 3 s lysinovým zbytkem na místě 4

HAT –histon acetyltransferáza

HDAC – histondeacetyláza

HNRNPK – heterogenní jaderný ribonukleoprotein K

HPA – hypotalamus-hypofýza-nadledviny

HR – hormonální receptor

HTR2C – 5-hydroxytryptaminový receptor 2 C

K – lysin

LMF – L – methylfolát

lncRNA – dlouhá nekódující RNA

MB-COMT – membránově vázaná forma katechol-O-methyltransferázy

me – methylace

miRNA – mikro RNA

MKN-10 – mezinárodní klasifikace nemocí

mRNA – messenger RNA

NAc – *Nucleus accumbens*

NCOA – koaktivátor jaderného receptoru

NET – Rodina nosičů solutů 6 člen 2

NR3C1 – jaderný receptor podrodiny 3 skupiny C člen 1

p300-CBP – koaktivátory transkripce proteinů p300 a CREB

PANDAR – promotor genu CDKN1A protisměrné RNA aktivované poškozením DNA

PCAT1 – transkript související s rakovinou prostaty 1

PCAT29 – transkript související s rakovinou prostaty 29

PDE4B – fosfodiesteráza 4B

piRNA – piwi-interagující RNA

pre-miRNA – prekurzorové miRNA

pri-miRNA – primární miRNA

PTBP1 – protein vázající polypyrimidinové dráhy 1

R – histonové zbytky argininu

RAC 1 – malá GTPáza 1 z rodiny RAC

RAN-GTP – Ran GTPáza

RBP – RNA vazebné proteiny

RISC – RNA-indukovaného umlčovacího komplex

RMRP – RNA komponenta endoribonukleázy zajišťující zpracování RNA v mitochondriích

RNA – ribonukleová kyselina

RNP – ribonukleoproteinový komplex

rRNA – ribozomální RNA

SAM – S – adenosylmethionin

SAM-e – S-adenosylmethionin

S-COMT – rozpustná forma katechol-O-methyltransferázy

siRNA – malé interferující RNA

SLC6A4 – serotoninový transportní gen

snoRNA – nukleolární malá RNA

snRNA – malá jaderná RNA

SYN – synapsin

TF – transkripční faktor

THC – tetrahydrokanabinol

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor *alfa*

TPH1 – tryptofan hydroxyláza 1

tRNA – transferová RNA

TUG1 – taurinem regulovaný gen 1

## ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá tématem epigenetika duševních onemocnění. Jedná se o vědní disciplínu, ve které se nám propojuje obor genetiky s vlivy prostředí. Epigenetika studuje mechanismy, které ovlivňují změny exprese genů, ale nezpůsobují změny ve struktuře a v sekvenci nukleotidů v nukleových kyselinách. K epigenetickým změnám dochází v průběhu života a v porovnání s genovými mutacemi jsou reverzibilní. Mohou ovlivňovat, jak se geny působením prostředí zapínají a vypínají a působí tak na fenotyp, ale nemění genotyp člověka. Epigenetické mechanismy jsou schopné dokonce měnit intenzitu genové exprese [1]. Epigenetika nabízí novou perspektivu na vztah mezi geny a prostředím, které jsou jedním z rizikových faktorů pro vznik a vývoj duševních onemocnění.

Duševní onemocnění neboli duševní porucha je definováno jako zdravotní stavy, které se u člověka projevují kognitivními poruchami, změnami v myšlení, v chování a v emocích [2]. Mezi tři hlavní duševní onemocnění patří schizofrenie, bipolární afektivní porucha a velká depresivní porucha. Tyto onemocnění mohou být podmíněné dědičností, přesto příčina jejich vzniku a rozvoje není zcela jasná. Jsou nepředvídatelné a pro lékaře je těžké určit správnou diagnózu a pacientovi zvolit léčbu, která by fungovala a nezatěžovala tělo vedlejšími účinky. Epigenetické vlivy mohou pomoci vysvětlit, proč se nemoc může projevit například jen u jednoho jednovaječného dvojčete nebo u jedince bez předchozí rodinné anamnézy.



# 1. Epigenetika

V roce 1953 objevili Watson a Crick základní strukturu DNA. Po tomto objevu se věřilo, že většina nemocí se dědí z generace na generaci. Studie jednovaječných dvojčat dokazuje opak. Jednovaječná dvojčata, o kterých se domnívalo, že mají stejnou genetickou výbavu, mají odlišné genetické projevy. Tento poznatek napomohl k tomu, aby Conrad Waddington vytvořil nový termín epigenetika [3].

Pro pochopení základních principů epigenetiky je nutné nejdříve se seznámit s genovou expresí. Genová exprese je proces, kdy sekvence bází v DNA v sobě nese kódované informace, které slouží buď jako instrukce pro vytvoření nekódující RNA, která plní v organismu jiné funkce nebo jsou zakódované informace v genu převedeny do struktury proteinů. Genová exprese aktivuje a deaktivuje geny a má na starosti v určených místech řízení syntézy proteinů a RNA [4]. U proteosyntézy dochází k tomu, že pořadí párů nukleotidů v DNA nese v sobě kódovanou informaci, díky které se řídí syntéza messenger RNA neboli mRNA. Tento proces se nazývá transkripce. Pomocí mRNA se předává kódovaná informace z jádra do cytoplazmy. V cytoplazmě na ribozomech dochází k přepisu pořadí nukleotidů umístěných na mRNA do pořadí aminokyselin. Pomocí transferové RNA jsou aminokyseliny seřazeny do řetězců, které dohromady tvoří protein. Proces, kdy se mRNA přepisuje do pořadí aminokyselin, se nazývá translace [3].

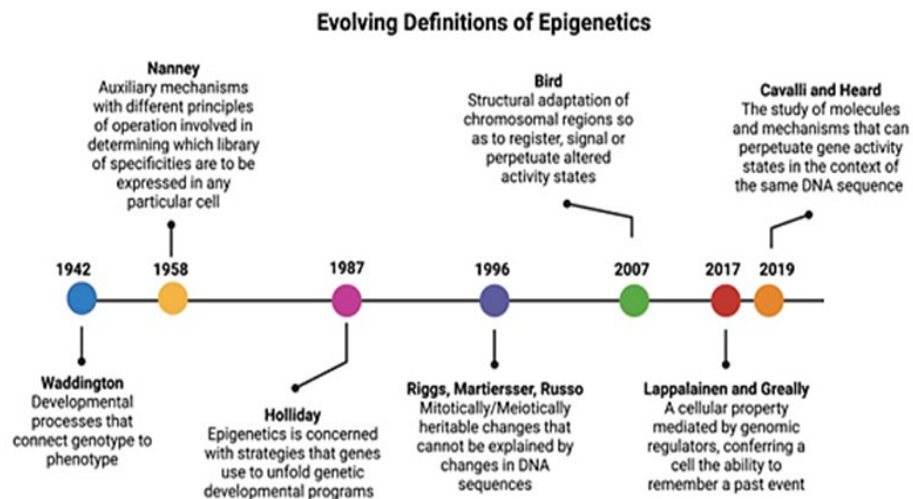
## 1.1 Historie

Termín epigenetika je spojení výrazů epigeneze s genetikou. Výraz epigeneze vznikl již ve starověkém Řecku, kdy jej jako první použil Aristoteles ve své embryonální teorii, kde se jednalo o vývoj organismu z buněk v období ontogeneze. Pojem epigenetika byl vytvořen v roce 1942 britským evolučním biologem Conradem Waddingtonem (1905–1975), který tímto způsobem chtěl popsat změny genové exprese při tvorbě tkání a orgánů u embrya. Waddington propojení těchto pojmů znázornil pomocí svých ilustrací. Nejznámější je jeho model epigenetické krajiny, kde kulička představovala buňku pohybující se po nerovném srázovitém terénu vytvořeného vlivy prostředí při vývoji buňky [5].

Dalším vědcem, který chtěl více definovat termín epigenetiky, byl David Nanney. Zabýval se dědičností epigenetické regulace a v roce 1958 vymyslel termín epigenetický systém, jenž se skládal z epigenetických mechanismů ovlivněných prostředím, které mají vliv na genovou expresi a jsou stabilní v průběhu buněčného dělení. Doplnil tak předchozí definici

od Waddingtona o epigenetickou kontrolu. Byl ale toho názoru, že se epigenetické systémy, které se týkají dědičnosti, ve své stabilitě liší [6].

Definice epigenetiky se během posledních 80 let několikrát změnila. Na obrázku č.1 jsou shrnuty epigenetické definice spojené s klíčovými objevy, které byly od Waddingtonova termínu zavedeny [5].



**Obrázek 1: Časová osa vývoje definice epigenetiky, převzato a upraveno dle: [5].**

Na obrázku je znázorněna časová osa, na které jsou uvedeny pokroky a změny v definici epigenetiky:

1942 Waddington objevil procesy spojující fenotyp s genotypem.

1958 Nanney definoval pomocné mechanismy s různými principy, které se podílí na fungování knihovny, kde se ukládají specifické vlastnosti dané buňky.

1987 Holliday přišel na to, že se epigenetika zabývá strategiemi, které geny používají k rozvíjení genetických vývojových programů.

1996 Riggs, Martiersser, Russo objevili mitoticky/meioticky dědičné změny, co se nedají vysvětlit změnami v sekvenci DNA.

2007 Bird objevil, jak se strukturální části chromozomů přizpůsobují takovým způsobem, aby registrovaly, signalizovaly nebo přenášely změněné stavy aktivity.

2017 Lappalainen a Greally přišli na to, že buňka je schopná buněčné paměti pomocí genomických regulátorů.

2019 Cavalli a Heard napsali studii o molekulách, které udržují stavy genové aktivity v kontextu stejné sekvence DNA.

V dnešní době velké množství epigenetických jevů souvisí s chemickými nebo strukturními úpravami chromatinu. Termín chromatin zavedl v roce 1879 Walter Flemming. Zabýval se cytologií a tímto termínem nazval struktury v buněčném jádře, které se objevují při buněčném dělení a dají se barvit. V roce 1888 tyto struktury pojmenoval Wilhelm von Waldeyer chromozomy. Flemming se domníval, že se termín přestane používat poté, co se zjistí chemické složení chromatinu. Termín chromatin se používá dodnes jako označení pro komplex bazických proteinů, zejména histonů, obalených vláknem DNA. V 60. letech minulého století začali vědci s výzkumem chemických modifikací chromatinu. Byly prováděny výzkumy methylace DNA a modifikace histonu. Tyto výzkumy probíhaly po dobu 20 let odděleně a v 90. letech minulého století se začaly označovat termínem epigenetika [6].

### 1.1.1 Objev epigenetických modifikací

První objevenou epigenetickou modifikací byla methylace DNA. V roce 1948 Rollin Hotchkiss objevil 5-methylcytosin v DNA z telecího brzlíku a také přišel na hypotézu, že DNA by mohla být chemicky upravená [7]. V první polovině 70. let skupina vědců, ve které byli Robin Holliday a Arthur Riggs, našla spojitost mezi aktivitou genů a nedostatečnou methylací DNA. V roce 1975 Robin Holliday a Arthur Riggs přišli s hypotézou, že methylace DNA může hrát roli při regulaci genové exprese. Na konci 70. let Howard Cedar a Aharon Razin začali s výzkumem, ve kterém se zabývali regulací genů eukaryotických buněk. Provedli experimenty u zvířecích buněk v prostředí *in vitro* a zjistili, že existuje vzor pro methylaci DNA, který se v buňkách uchovává a předává z generace na generaci [6].

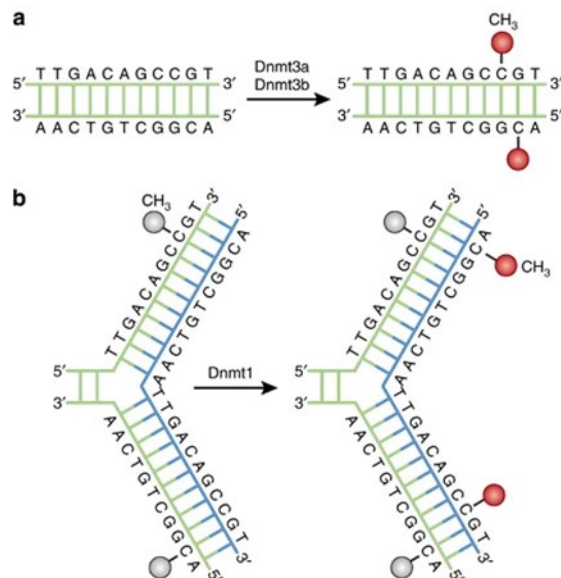
## 1.2 Epigenetické mechanismy

Epigenetické mechanismy jsou molekulární procesy, při kterých dochází k regulaci genové exprese pomocí chemických změn v nukleotidech DNA nebo ve struktuře chromatinu, aniž by došlo k přepsání základní sekvence nukleotidů. Epigenetické mechanismy jsou důležité také pro zachování správného uspořádání a stability chromatinu v chromozomech. Mezi epigenetické mechanismy patří methylace DNA, modifikace histonů, remodelace chromatinu a exprese mikroRNA [8] [9].

Epigenetické mechanismy hrají roli u několika biologických procesů [8]. Podílejí se například na genovém imprintingu, inaktivaci X chromozomu, na správné funkci buněk v oblasti jejich vývoje, diferenciace, replikace a opravy DNA, na vývoji orgánů během embryogeneze, v buněčné odpovědi na faktory prostředí [3].

### 1.2.1 Methylace DNA

Methylace DNA je jedna z nejvíce probádaných oblastí epigenetiky. Methylace DNA je chemická reakce, kdy dochází ke kovalentní adici. Ze substrátu S-adenosylmethioninu je přenesena jedna methylová skupina na pátý uhlík cytosinového pyrimidinového kruhu za vzniku 5-methylcytosinu. Methylace DNA je katalyzována pomocí skupiny enzymů DNA methyltransferáz (obrázek č. 2). Tyto enzymy hrají důležitou roli během embryonálního vývoje [10] [11].



**Obrázek 2: Methylace DNA, převzato a upraveno dle: [12].**

Na obrázku označeným **a** je skupina enzymů DNA methyltransferáz (Dnmt), která katalyzuje přenos methylové skupiny z S-adenosylmethioninu (SAM) na cytosin pomocí Dnmt3a a Dnmt3b. Methylované skupiny označené červeně se naváží na čisté DNA a vznikne 5-methylcytosin. V části obrázku označenou **b** si Dnmt1 uchovává vzor methylace DNA během replikace. Když DNA započne replikaci, původní rodičovská DNA si ponechává navázanou methylovou skupinu označenou šedě. Dnmt1 napomáhá přesně replikovat původní vzor methylace DNA, kdy se přidávají methylové skupiny označené červeně na nově syntetizovaný řetězec, který je označen modře. Takto se profil methylace přenáší pomocí replikace z generace na generaci.

U savců se nejčastěji methylové skupiny vážou na místa cytosin-fosfát-guanin, které jsou známé pod zkratkou CpG. CpG místa jsou oblasti genových promotorů a běžně se u aktivních genů vyskytují bez methylace [3]. Jakmile se v této části naváže methylová skupina, dojde k blokování vazby na DNA a nemohou se připojit transkripční faktory, tím se zabrání transkripci a gen se deaktivuje. Methylovaná CpG místa mohou regulovat methylaci DNA nejen pomocí DNA methyltransferáz. Využívají k tomu methyl-CpG vazebné proteiny, které přitahují methylové skupiny. Nacházejí se běžně v chromozomech a vytváří enzym histondeacetylázu. Z názvu enzymu vyplývá, že odstraňuje acetylovou skupinu z histonů. Histony se při deacetylaci

více semknou a obalí se DNA kolem histonů těsněji. To způsobí deaktivaci genů a zhutnění chromatinu [10].

Faktory prostředí mohou působit na metylaci DNA, což vede k patologickým změnám, kterými jsou hypomethylace nebo hypermethylace [3]. Hypomethylace CpG místa může vést k aktivaci transkripce, a naopak hypermethylací může dojít k deaktivaci genu. Tyto patologické stavy způsobí nestabilitu genomu, a to může vést k rozvoji různých druhů onemocnění [13].

### **1.2.2 Modifikace histonů**

Histony jsou alkalické proteiny, které společně s navázanou DNA tvoří základní jednotku chromatinu jménem nukleozom [14] [15]. Nacházejí se v jádře eukaryotických buněk. Jeden nukleozom je složený z osmi histonů uspořádaných do tvaru oktameru, kde se typy histonů vyskytují ve dvou kopiích [15]. Histony obsahují velké množství bazických aminokyselin, například argininu nebo lysinu, díky nim jsou u histonů nutné posttranslační modifikace. Histonové modifikace přidávají nebo ubírají vazebná místa a tím mění interakce histonů k DNA nebo k jiným jaderným proteinům. To má vliv na zhutnění nebo rozvolňování chromatinu a na regulaci genové exprese [16].

Bylo identifikováno nejméně 12 histonových modifikací, mezi které patří methylace, acetylace, fosforylace, ubikvitinace, butyrylace, laktylace a formylace. Tyto různé zbytky aminokyselin, které se nachází v koncích histonů, podléhají posttranslační modifikaci. Výzkumy se nejvíce zabývají acetylací a methylací histonů [14].

#### **1.2.2.1 Acetylace histonů**

Acetylace histonů je nejvíce prostudovanou posttranslační modifikací, která nejčastěji probíhá na N-terminálních koncích histonů H3 a H4, kde se nachází místa lysinů označených pod zkratkou K [14]. Tuto modifikaci zajišťují epigenetické enzymy. Jedná se o skupinu enzymů histon acetyltransferázy známé pod zkratkou HAT. HAT se podílí na acetylaci tím, že katalyzují adici z molekuly acetylkoenzymu A a dochází k připojení acetylových skupin na zbytky lysinů v koncích histonů. U savců bylo popsáno 19 HAT enzymů. Nejznámější skupina enzymů p300-CBP má na starosti acetylaci histonů H3 a H4 [15]. HAT jsou spojené s aktivací transkripce, protože acetylované skupiny neutralizují pozitivní náboj histonů, tím se uvolní interakce mezi DNA a histony a dojde k rozvolnění struktury chromatinu. Základní transkripční faktory mají poté lepší přístup k navázání na genové promotory v DNA [14]. Opačným procesem acetylace je deacetylace, při které dochází k odstranění acetylových skupin z lysinových zbytků [16]. Inhibici acetylových skupin katalyzuje skupina enzymů histondeacetyláz známá také pod zkratkou

HDAC. Po odstranění acetylových skupin se stává chromatin pevnější, nemůžou se navázat transkripční faktory, a tím dojde k inaktivaci transkripce [14].

### **1.2.2.2 Methylace histonů**

Methylace histonů probíhá pomocí enzymů histon methyltransferázy, které pomáhají přenést methylovou skupinu ze SAM na místo atomu N-terminálního postranního řetězce lysinu nebo argininu [16] [17]. Běžně se methylace provádí na místech H3K4, H3K9 a H3K27. Při regulaci genové exprese záleží na tom, které místo na histonu je methylováno. Pokud k methylaci lysinu dochází u H3 na místě čtyři, aktivuje se transkripce genu. Opačný efekt má methylace lysinu na devátém nebo sedmadvacátém místě, v tom případě dojde k inaktivaci genu [16]. Na účinek genové exprese má také vliv, kolik se přidá methylových skupin k jednomu lysinovému zbytku na histonovém proteinu. Čím více methylových skupin, tím větší mají účinek na genovou transkripci. Na zbytcích lysinů se můžou vyskytovat monomethylace, dimethylace až trimethylace. Kromě lysinu mohou být methylovány i histonové zbytky argininu známé pod zkratkou R. Přidáním methylové skupiny v H3 a H4, dochází k aktivaci transkripce a naopak, pokud se z místa argininu odebere, dochází k inaktivaci genu. Odstranění methylových skupin z lysinu a argininu zprostředkovávají enzymy histondemethylázy [16] [17].

### **1.2.3 Nekódující RNA**

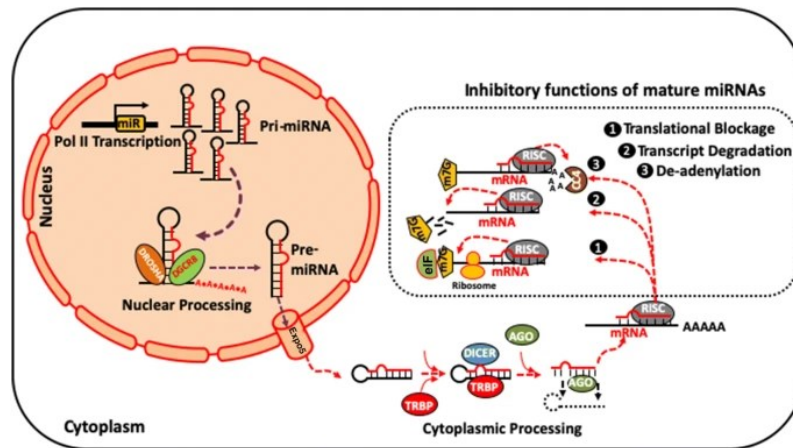
Do struktury proteinů lze přeložit přibližně 2 % lidského genomu. Zbylá procenta jsou přepsána do malých nekódujících molekul RNA známých pod zkratkou ncRNA [16]. Tyto molekuly mohou být syntetizovány transkripcí z genomu, ale neúčastní se translace. Za poslední desetiletí bylo objeveno několik různých typů, které mají různou velikost a funkci. Podle velikosti se dělí do tří skupin. V první skupině jsou malé nekódující RNA s délkou menší než 50 nukleotidů, patří sem například mikro RNA, RNA v interakci s piwi a malé interferující RNA. Ve druhé skupině se nachází ncRNA o velikosti mezi 50 až 500 nukleotidy, do které patří malá jaderná RNA, ribozomální RNA, transferová RNA a nukleolární malá RNA. Ve třetí skupině RNA o velikosti větší než 200 nukleotidů se nachází dlouhá nekódující RNA a kruhová RNA. Každá nekódující RNA má v těle své specifické biologické funkce, které jsou uvedeny v tabulce č. 1. [18].

**Tabulka 1: Nekódující RNA a jejich funkce, převzato a upraveno dle: [18].**

<b>Nekódující RNA + zkratka</b>	<b>Biologická funkce</b>
mikro RNA (miRNA)	Post-transkripční regulace genové exprese a degradace mRNA.
piwi-interagující RNA (piRNA)	Usměrňuje metylaci DNA.
malá interferující RNA (siRNA)	Inhibice genové exprese.
nukleolární malá RNA (snoRNA)	Provedení modifikace na rRNA.
malá jaderná RNA (snRNA)	Sestřih mRNA a podílí se na vzniku ribonukleové částice.
transferová RNA (tRNA)	Podílí se na proteosyntéze přinášením aminokyselin do ribozomu.
ribosomální RNA (rRNA)	Součást ribozomu. Pro mRNA je jako lešení, na které se mohou rozvinout a poté pokračují v proteosyntéze.
dlouhá nekódující RNA (lncRNA)	Regulace genové exprese pomocí napojení na mRNA nebo miRNA.
cirkulující RNA (circRNA)	Mohou se navázat na více míst na sekvenci miRNA, čímž ruší funkci miRNA a zvyšují úroveň genové exprese.

### **1.2.3.1 Mikro RNA**

Mikro RNA je dvouvláknová RNA o velikosti přibližně 22 nukleotidů. Vzniká transkripcí genu miRNA a na obrázku č. 3 je zachycen celý proces biogeneze. Mikro RNA hraje důležitou roli i při inaktivaci RNA, tím že se naváže přímo na danou sekvenci cílové mRNA nebo i lncRNA a danou RNA štěpí [19] [20]. Hlavním úkolem této RNA je regulace genové exprese tím, že dochází k inhibici translace. Pokud má miRNA dobré podmínky, je i schopná u cílených genů translaci aktivovat [20]. Mikro RNA je úzce propojená i s dalšími epigenetickými mechanismy včetně modifikace histonů a methylace DNA, které ji ovlivňují [16]. Na oplátku se miRNA podílí na regulaci enzymů DNMT a HDAC a uplatňuje se v regulaci biologických procesů, včetně buněčného cyklu, proliferace a diferenciaci buněk a při apoptóze [20].



**Obrázek 3: Biogeneze miRNA, převzato a upraveno dle: [21].**

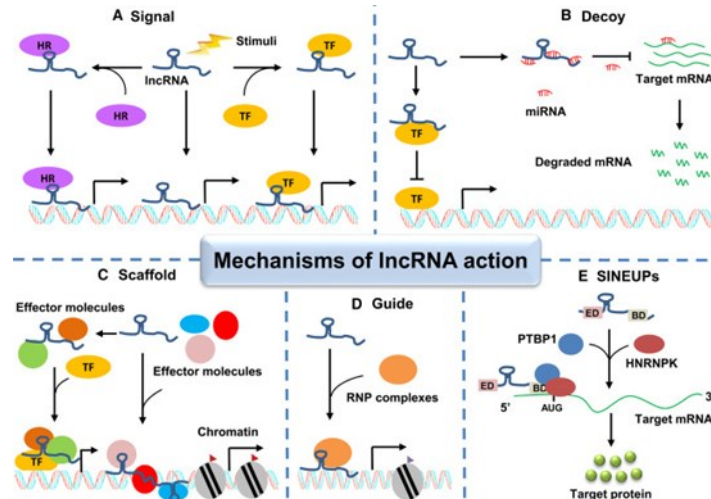
Na obrázku je znázorněna biogeneze miRNA po provedení post-transkripční regulace cílového genu. Transkripce primární miRNA neboli pri-miRNA je ovlivněna mechanismem RNA polymerázy II v jaderném prostředí. Pri-miRNA je upravena pomocí jaderného enzymu RNázy III Drosha a následně vzniká prekurzorová miRNA neboli pre-miRNA. Pre-miRNA se přenesou do prostředí cytoplazmy pomocí transportního komplexu Exportinu 5 neboli Exportin 5 a RAN-GTP. Pre-miRNA se upraví pomocí enzymu RNáza III Dicer za vzniku zralých miRNA. Vzniklé miRNA se zapojí do RNA-indukovaného umlčovacího komplexu zvaného RISC. RISC se naváže na tři netranslatované oblasti 3'UTR protein kódujících messenger RNA neboli mRNA, kvůli umlčení exprese cílové mRNA. K zastavení exprese může dojít translační blokádou, degradací transkriptu anebo degradací transkriptu pomocí deadenylace.

### 1.2.3.2 Dlouhá nekódující RNA

Jedná se o heterogenní třídu lineárních transkriptů RNA, které mají délku větší než 200 nukleotidů a nejsou schopné kódovat syntézu proteinů [22]. Vznikají transkripcí za pomoci enzymu RNA polymerázy II. Mají specifickou trojrozměrnou strukturu, díky které mohou vytvářet interakce s molekulami DNA, RNA a proteiny [24]. Všechny tyto mechanismy lncRNA, založené na principu těchto interakcí, jsou shrnuty a znázorněny na obrázku č. 4. Jejich funkce jsou spojené s místem, ve kterém se nacházejí. Podle jejich subcelulární lokalizace se dělí do tří tříd na jaderné lncRNA, cytoplazmatické lncRNA a mitochondriální lncRNA [23]. V jádře se podílejí na regulaci transkripčních a epigenetických mechanismů. lncRNA se navazují na proteiny, které poté mohou působit na transkripci, nevyjímaje na enzymy spojené s modifikací histonů, na regulaci methylace DNA a na faktory spojené s remodelací chromatinu [22] [24]. Může také dojít k interakci RNA přímo s transkripčními faktory nebo jinými proteiny v jádře. V cytoplazmě lncRNA mají za úkol regulovat genovou expresi na úrovni translace a post-transkripční kontroly genové exprese. Například lncRNA se může navázat na miRNA, dochází ke zmírnění účinků miRNA na genovou expresi. lncRNA může v cytoplazmě ovlivnit i regulaci metabolismu mRNA, kdy dochází k interakci miRNA s endogenní kompetitivní RNA [24]. V porovnání s mikroRNA mají více mechanismů, kterými mohou regulovat genovou expresi,



obzvláště v oblasti mozku. Ovlivnění genové exprese v mozku je důkazem, že lncRNA mají vliv na rozvoj onemocnění a na funkci mozku [20].



**Obrázek 4: Funkce dlouhé nekódující RNA, převzato a upraveno dle: [23].**

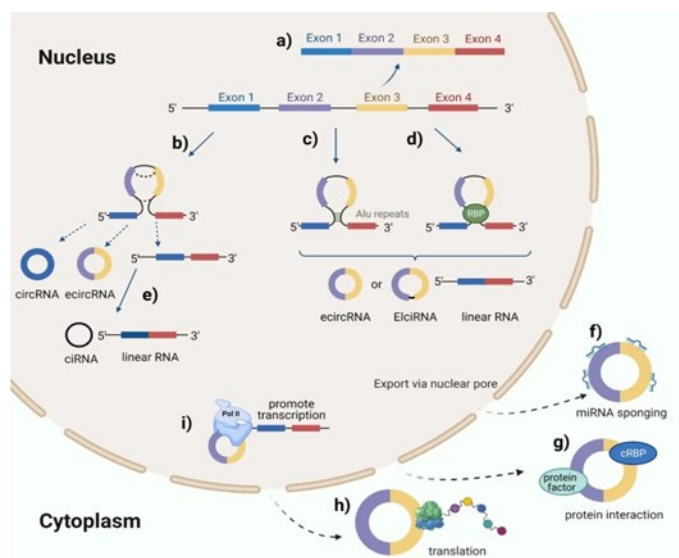
Na obrázku jsou uvedeny všechny mechanismy lncRNA. První pod označením **A** je signální lncRNA, která působí prostřednictvím signálu. Reguluje genovou expresi navázáním na DNA nebo kombinací s transkripčním faktorem anebo hormonálním receptorem (HR). Druhá lncRNA (**B**) působí jako proteinová návnada pro miRNA nebo TF a tím zabrání navázání na jejich cíl. Pod **C** se nachází lncRNA působící jako lešení pro tvorbu ribonukleoproteinových neboli RNP komplexů. Další lncRNA (**D**) je průvodce, reguluje genovou expresi pomocí navádění RNP komplexu k určenému genu. Poslední funkcí lncRNA je třída Sineup (**E**), působí na translaci mRNA, aniž by to ovlivnilo cílovou hladinu mRNA. Pomocí proteinů PTBP1 a HNRNPK vzniká komplex, který zahajuje translaci.

### 1.2.3.3 Cirkulární RNA

Cirkulární RNA je třída nekódujících RNA, která je charakterizována tím, že neobsahuje 5' nebo 3' konec a jejich struktura je uzavřena, aby se zabránilo degradaci působením RNA exonukleáz [25] [26]. CircRNA vznikají v jádře buněk z prekurzorů mRNA, kdy pomocí RNA polymerázy II dochází k sestřihu 3'-konce vlákna a místo je spojeno s upstream 5'-koncovým místem vlákna. Množství RNA je specifické u buněčných typů a tkání během vývoje. Vyšší hladiny circRNA se vyskytují u člověka v mozku, konkrétně v nervových buňkách, dále v srdečních a plicních buňkách. Rozlišují se podle genomu na exonové circRNA neboli EcircRNA, cirkulární intronové neboli ciRNA a exon-intronové circRNA (EircRNA) [25].

V buňkách může circRNA vykonávat čtyři různé funkce, obrázek č. 5. Například EcircRNA, nacházející se v cytoplasmě, mohou sloužit jako miRNA houba. To znamená, že se připojí na danou miRNA, přitom se miRNA negativně reguluje a poté se uvolní potřebná mRNA. Běžná miRNA houba je ciRS-7, která se vyskytuje například v mozku a hraje roli v několika

neurologických poruchách [26]. Druhou funkcí je, že circRNA mají schopnost překládání, protože ve své struktuře obsahují místa pro vstup ribozomů a mohou se účastnit produkce peptidů anebo proteinů [27]. Třetí funkcí circRNA je proteinová interakce, kdy circRNA jsou při interakci s vazebnými proteiny (RBP). Tyto vazby mohou fungovat jako proteinové houby anebo lešení a tím regulovat genové funkce. Například EIciRNA, která se nejvíce vyskytuje v jádře, má funkci lešení, které by mohlo v jádře regulovat genovou expresi [26] [27]. Další funkcí je regulace transkripce, kdy se molekuly RNA mohou vázat na RNA polymerázu II. CircRNA mohou svojí syntézou soutěžit o sestřih s lineární mRNA a tím bránit transkripci [25] [27]. V opačném případě mohou aktivovat transkripci navázáním molekul RNA na promotor nebo interagují s transkripčními komplexy [27]. Jsou také schopné tvořit komplexy například s mRNA nebo chromatinem a tím ovlivnit stabilitu mRNA anebo translaci [25] [27]. CircRNA hraje roli ve vývoji tkání a v buněčné diferenciaci, vrozené imunitě a ve funkci neuronů za fyziologických podmínek. Podílejí se na vzniku a vývoji onemocnění včetně neurodegenerativních onemocnění [25].



**Obrázek 5: Biogeneze circRNA a jejich funkce, převzato a upraveno dle: [25].**

Na obrázku je znázorněno v jádře: **a)** Lineární mRNA je upravena sestřihem. **b)** Biogeneze circRNA procesem párování intronů, kdy se 3' sestřihové donorové místo v exonu spojí s 5' sestřihovým akceptorovým místem v intronu, tímto způsobem se vytvoří circRNA nebo EcircRNA. **c)** Pomocí komplementární sekvence (Alu sekvence) dochází k řízenému spojení intronů a vznikne EcircRNA anebo EIciRNA z kousku uchovaného nebo sestřihnutého proteinu. **d)** Vazebné proteiny se využívají ke zpětnému stříhu, kdy dochází k odstranění intronů a vytvoří se circRNA. **e)** Vznik circRNA lineárních intronů. V cytoplasmě: **f)** Využití circRNA jako miRNA houby. **g)** Reakce circRNA s proteinem vázající buněčný retinol, circRNA mají schopnost měnit jejich funkce. **h)** CircRNA napomáhají kódování proteinů nebo peptidů. **i)** V jádře se RNA navazuje na transkripční komplexy a dochází k regulaci exprese.

## **2. Schizofrenie**

Jedná se o psychotické onemocnění, které má mnoho podob. Narušuje funkci mozku a ovlivňuje schopnost myšlení, vnímání a vyjadřování emocí. Schizofrenie patří mezi jedno z nejčastějších psychických onemocnění, které postihuje 24 miliónů lidí po celém světě. Dvěma ze tří lidí s tímto onemocněním na světě se nedostává psychiatrické léčby. Lidé si často závažnost tohoto onemocnění neuvědomují a podceňují. Okolí na změny jejich chování nereaguje příznivě, a proto odmítají vyhledat lékařskou pomoc. Problémem je, pokud se pacientovi nedostane včasné léčby, že může nemoc přejít do chronické formy a příznaky mohou mít nenávratné následky [28].

### **2.1 Klinické formy schizofrenie**

Schizofrenie je charakterizována mnoha příznaky a má u každého jedince specifický průběh. Pro lékaře bývá náročné rozpoznat ji. Pro zjednodušení diagnostiky je schizofrenie rozdělena do několika forem [29].

#### **2.1.1 Paranoidní schizofrenie**

Jedná se o nejčastější formu schizofrenie. Pro tuto formu jsou převážně typické pozitivní příznaky. Z názvu paranoidní, tedy paranoia, vyplývá, že pacient trpí bludy. Jsou to přehnané představy o tom, že okolí se mu pokouší ublížit a pronásleduje jej. U pacienta se může také objevit žárlivost a pocit, že jej partner podvádí. Nejčastěji jsou to bludy doprovázené halucinacemi, kdy postižený slyší v hlavě hlasy, které jej nabádají, aby udělal něco špatného, co by za normálních okolností nikdy neudělal [30].

#### **2.1.2 Hebefrenní schizofrenie**

Tato forma schizofrenie se začne projevovat ve věku mezi 15 a 25 lety. U pacienta se vyskytují poruchy chování, kdy jeho chování je chaotické a má problém souvisle komunikovat a rozumně myslet. Toto chování může být doprovázeno bludy, halucinacemi. Dalším charakteristickým příznakem je, že postižený nedává najevo své emoce a ty se neprojevují ani v jeho výrazu, tónu hlasu nebo v chování [31].

#### **2.1.3 Katatonní schizofrenie**

Jedná se o vzácnou formu schizofrenie, který je charakterizován katatoníí. Katatonie jsou abnormální pohyby, kdy dochází buď ke strnulosti, poruchám motoriky a neschopnosti mluvit nebo naopak ke stavu nadměrného katatonického vzrušení [32]. Nejčastějšími příznaky této schizofrenie je tedy strnulost, kdy pacient nemluví, nereaguje na podněty a v obličeji má strnulý

výraz. Tento stav může trvat i hodiny. V případě katatonického vzrušení se jedná o hyperaktivitu, agresivitu, opakování pohybů a slov [32] [33].

#### **2.1.4 Nediferencovaná schizofrenie**

Je to označení pro formu schizofrenie, která má známky paranoidní, hebefrenní nebo katatonické, ale nelze jednoznačně diagnostikovat, že se jedná pouze o jednu z těchto forem [31].

#### **2.1.5 Reziduální schizofrenie**

Tato forma je diagnostikována pacientům, kteří trpí negativními příznaky, mezi které patří například špatná paměť a je spojená s psychózou, do které se zahrnují bludy a halucinace [31].

#### **2.1.6 Simplexní schizofrenie**

Stejně jako u reziduální schizofrenie se u této formy vyskytují negativní příznaky, ale i pozitivní příznaky, jako jsou bludy a halucinace, objevují se jen zřídka [31].

### **2.2 Příznaky schizofrenie**

Význam slova schizofrenie znamená rozštěpená mysl. To je důvod, proč jsou příznaky často zaměňovány za příznaky bipolární poruchy. U tohoto onemocnění se může vyskytovat několik různých druhů příznaků, mezi nejčastější patří halucinace, bludy, nesouvislá řeč, dezorientace a pacient není schopen samostatně fungovat. Příznaky se od sebe výrazně liší a nemají nic společného s bipolární poruchou [34].

Nemoc se může charakterizovat i projevem ataků, kdy člověk není schopen rozlišit co je skutečnost a co jsou jen nereálné představy. U každého jedince je závažnost symptomů, trvání a frekvence individuální, avšak výskyt závažnějších psychotických příznaků s přibývajícím věkem klesá [34].

Prvotní příznaky nejčastěji postihují muže a ženy již v období dospívání a na začátku dospělosti. Příznaky se projevují dříve u mužů než u žen. U mužů se objeví již ve 20 letech, u žen to bývá později ve věku mezi 20 a 30 lety. Příznaky mohou být v mírné formě přítomny i dříve v podobě snížené motivace, špatných výsledků ve škole a problémových vztahů s okolím [34].

Příznaky jsou rozděleny do 3 základních skupin: pozitivní (tabulka 2), negativní (tabulka 3) a kognitivní.

### 2.2.1 Pozitivní příznaky

Pozitivní neboli psychotické příznaky jsou takové, které u pacienta abnormálně přebývají. Jsou to nejčastěji bludy, halucinace a poruchy myšlení. Díky tomu dochází ke změně myšlení a pacient začne vnímat realitu jinak než ostatní lidé. U některých lidí je trvání příznaků nestálé, mohou také úplně vymizet a opět se nečekaně vrátit [35].

**Tabulka 2: Projevy pozitivních příznaků schizofrenie, převzato a upraveno dle: [34].**

<b>Pozitivní příznaky</b>	<b>Projev</b>
Porucha myšlení	Nelogická řeč, věty na sebe nenavazují a nedávají smysl.
Bludy	Mylné přesvědčení, které okolí s pacientem nesdílí, například téma pronásledování.
Halucinace	Mohou se vyskytovat u všech smyslů, nejčastější jsou sluchové halucinace (slyšení hlasů).
Nedostatek přehledu	Pacient nemůže pochopit, že příznaky nejsou skutečné.

### 2.2.2 Negativní příznaky

Negativní příznaky jsou charakterizovány tím, že pacient ztrácí své schopnosti komunikovat a vyjadřovat emoce. Tyto příznaky mohou být mylně prisuzovány k jiným duševním onemocněním například k depresi [35].

**Tabulka 3: Projevy negativních příznaků schizofrenie, převzato a upraveno dle: [36].**

<b>Negativní příznaky</b>	<b>Projev</b>
Alogie	Vyhýbání se komunikaci, snížené používání množství slov, jednoslovné odpovědi.
Avolice	Nízká motivace a schopnost iniciovat plány.
Anhedonie	Snížené prožívání pozitivních emocí, například pocit radosti a potěšení během činností.
Asocialita	Snížený zájem o vztahy s ostatními.

### **2.2.3 Kognitivní příznaky**

Schizofrenie má negativní vliv i na kognitivní funkce. Kognitivní funkce jsou procesy v mozku, které člověku umožňují přemýšlet, reagovat, plnit různé úkoly, vnímat realitu a přizpůsobit se. Souvisejí s pamětí, tvorbou řeči, koncentrací a schopností učit se novým věcem. Pokud člověk trpí kognitivními příznaky, může to mít dopad na paměť, pozornost a koncentraci [37]. Pacient má poté problémy například používat informace okamžitě po naučení, rozhodnout se na základě nově získaných poznatků, nesoustředí se a má potíže s učením [35].

## **2.3 Příčiny schizofrenie**

Lékařům není známo, co přesně způsobuje schizofrenii. Rizikové faktory přispívají k rozvoji tohoto onemocnění. Rizikové faktory mohou být genetické, enviromentální v průběhu dospělosti, vlivy prostředí během neurovývoje plodu v těhotenství a po porodu, psychosociální příčiny a užívání návykových látek [38] [39].

### **2.3.1 Genetické**

Geny u schizofrenie představují největší riziko pro rozvoj onemocnění. Jedná se hlavně o genetické predispozice, kdy geny mohou způsobit rozvoj tohoto onemocnění až ze 79 %, závisí to ale na rodinné anamnéze [38]. Pokud se v rodině nachází příbuzný, který trpí schizofrenií, neznamená to, že se rozvine i u vás. Když onemocněním trpí rodiče nebo sourozenci, šance že onemocníte schizofrenií je přibližně 10 %, u vzdálenějších příbuzných, jako jsou například strýcové, tety a prarodiče, je riziko přibližně 3 % [40].

Větší pravděpodobnost projevu schizofrenie je u monozygotních a dizygotních dvojčat. Monozygotní dvojčata sdílejí stejné geny. Pokud jedno z dvojčat schizofrenií onemocní je riziko

50 %, že druhé onemocní také, i když jsou děti vychovány odděleně. Dizygotní dvojčata mají každé vlastní genetickou výbavu, a proto je riziko 14 %. Pokud oba rodiče mají schizofrenii, riziko je 40 % [41].

Schizofrenie není způsobena jediným rizikovým genem a neukazuje jednoznačný vzor dědičnosti. Vědci v roce 2014 provedli celogenomovou asociační studii, ve které srovnávali genomy lidí trpících schizofrenií se vzorky zdravé populace [39]. Bylo objeveno 108 genových oblastí, které souvisejí se zvýšením rizika schizofrenie. Každá genetická odchylka má za následek pouze malé zvýšení rizika. Dokud není dosaženo prahové úrovně, tak se neobjeví klinické příznaky [42].

### **2.3.2 Strukturální změny v mozku**

Mozek pacienta se schizofrenií může být trochu odlišný než mozek zdravého. Struktura mozku člověka se může změnit již v prenatálním období, kdy následkem působení genetických faktorů a faktorů okolního prostředí, může dojít ke změnám v neurovývoji, přesněji v buněčné proliferaci a k eliminaci synapsí mezi neurony. Neuroplasticita je schopnost mozku měnit strukturu, funkci a aktivitu v závislosti na vnější a vnitřní podněty, se kterými se člověk setkává během života. Mozek se tedy neustále mění a k narušení nervových okruhů může dojít i během dospívání, kdy je člověk náchylnější na vliv rizikových faktorů [38].

Prvním důkazem, že schizofrenie může mít souvislost s onemocněním mozku, bylo zvětšení objemu komor ve středu mozku pacienta následkem ztráty hmoty. Neurozobrazovací techniky objevily u pacientů i další odlišnosti, například snížení objemu šedé hmoty a celého mozku, zmenšení struktur, ve kterých byla přítomna bílá hmota. Tyto strukturální změny jsou provázané i s funkčními změnami v oblasti neuronů a nervových drah, konkrétně se jedná o zmenšení neuronových buněk a jejich hustoty, snížení větvení dendritů a axonů [38].

### **2.3.3 Neurochemická podstata schizofrenie**

Strukturální změny jsou propojené i s funkčními změnami, kdy je narušen přenos a zpracování informací předávaných pomocí signálních drah neurotransmiterů a růstovými faktory, receptory a přenašeči. Tyto změny mají dopad na neurochemii v mozku. Na schizofrenii se podílejí různé mozkové okruhy a neurotransmiterové systémy, zejména dopamin, glutamát, kyselina  $\gamma$ -aminomáselná (GABA) a serotonin [38].

Dopaminová hypotéza je známá již 60 let. Základem této hypotézy je, že látky uvolňující dopamin, například amfetamin, vyvolávají u zdravých jedinců příznaky. Dopamin je také spojený s antagonistou receptoru D2, který je nezbytný pro účinnost léčby antipsychotiky. U pacientů se

schizofrenií byla pomocí neurovizuálních technik sledována dopaminová signalizace, která ukazuje na zvýšenou syntézu a uvolňování dopaminu. Tato hyperfunkce je silně spojena s psychotickými symptomy. Příčina zvýšené syntézy a uvolňování dopaminu není dosud známa [43].

#### **2.3.4 Faktory okolního prostředí**

Faktory okolního prostředí mají na rozvoj schizofrenie podíl z 15 až 40 %. Mohou být spouštěčem, pokud už má člověk ve svém genomu rizikové geny a genové oblasti nebo k tomu má genetické predispozice. Interakce mezi geny a prostředím vysvětluje, proč je náchylnost k tomuto onemocnění pro každého člověka individuální [40].

### **2.4 Diagnostika schizofrenie**

Schizofrenie je multifaktoriální onemocnění a nelze ji přímo určit z diagnostických testů ani pomocí specificky účinných biomarkerů [44]. Diagnostiku provádí psychiatr, který posuzuje u pacienta klinické příznaky. Lékař příznaky posuzuje pomocí mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10), v USA používají pro diagnostiku DSM-5 neboli diagnostický a statistický manuál duševních poruch. Nejdříve si lékař promluví s pacientem, aby mohl posoudit psychický stav a zjistit anamnézu. Příznaky musí u pacienta přetrvávat delší dobu, minimálně 6 měsíců. Poté jsou prováděny fyzické testy a neurologická vyšetření. Při neurologických vyšetřeních pacient absolvuje magnetickou rezonanci a CT. Pacientovi se také odebírá krev, aby se mohla vyloučit intoxikace halucinogeny a jinými návykovými látkami, které by mohly vyvolat příznaky jako například bludy a halucinace. Pokud má lékař podezření na infekční onemocnění s podobnými příznaky jako schizofrenie, může provést i další laboratorní vyšetření [45].

### **2.5 Léčba schizofrenie**

U schizofrenie je důležité začít s léčbou co nejdříve a zjistit o jakou formu se jedná. Léčba spočívá ve tlumení příznaků antipsychotiky. Ty se využívají již několik desetiletí. Účinkují zejména na pozitivní příznaky, méně účinné jsou u negativních a kognitivních příznaků. Kromě léků pacient absolvuje psychoterapii a socioterapii [45].

Mezi prvními se začal užívat chlorpromazin v 50. letech 20. století. Toto léčivo v psychoterapii bylo průlomové, i když nebyly přesně známy mechanismy účinku léčiva. V roce 1970 byla nalezena vazebná afinita antipsychotik k dopaminovému receptoru. Blokáda dopaminergních receptorů má vliv na zmírnění pozitivních příznaků. Mezi tyto antipsychotika patří například haloperidol. Bohužel pokud jsou dopaminové receptory blokovány v místě nigrostriatálního a hypotalamo-hypofyzárního systému, může to vést k nežádoucím účinkům



[46]. U některých pacientů se objevily pohybové abnormality podobné příznakům Parkinsonovy choroby nebo akatie [44]. U některých pacientů se může vyvolat hyperlaktémie a extrapyramidový syndrom. Kvůli nežádoucím neurologickým účinkům těchto antipsychotik bylo zapotřebí syntetizovat nová léčiva [46].

Mezi antipsychotiky první a druhé generace jsou vidět značné rozdíly ve zmírnění nežádoucích účinků, více působí i na negativní příznaky. K antipsychotikům 2. generace patří klopazin, olanzapin, risperidon [46]. Olanzapin a klopazin mají bohužel jiné nežádoucí účinky. Přispívají k rozvoji metabolického syndromu, který je spojen s cukrovkou, přibíráním na váze a s vysokou hladinou cholesterolu [44].

Léčba antipsychotiky se kombinuje s psychoterapií. Existují různé typy psychoterapie například kognitivně-behaviorální terapie. Pacient se věnuje kognitivnímu tréninku, kde se učí pracovat s pamětí. Terapie pacientům pomáhá vyrovnat se s každodenními problémy, udržovat vztahy v rodině [44]. Socioterapie pomáhá pacientům najít si práci nebo si práci udržet a také je učí, jak komunikovat s okolím. Do terapie může být zahrnuta i ergoterapie a fyzioterapie [46].

### **3. Bipolární afektivní porucha**

Bipolární afektivní porucha, dříve také nazývána maniideprese, je duševní onemocnění, které u člověka způsobuje extrémní změny nálad, myšlení, energie a chování [47]. Postihuje přibližně 1 % světové populace a v České republice jím trpí více než sto tisíc lidí [48]. Toto onemocnění se často vyvíjí a projevuje během dospívání nebo rané dospělosti. Mnoho pacientů kromě bipolární afektivní poruchy mají problémy také s úzkostnou poruchou, užíváním návykových látek, s hyperaktivitou a udržením pozornosti. Přestože lidem toto onemocnění zasahuje do každodenního života, se správnou léčbou a podporou je možné toto onemocnění zvládnout a vést plnohodnotný život[47].

#### **3.1 Formy bipolární poruchy**

Existují různé formy bipolární afektivní poruchy, které jsou charakterizovány svými příznaky, epizodami a jejich trváním. Nejčastější jsou bipolární porucha I, bipolární porucha II a cyklotymická porucha [49].

Pokud pacient trpí bipolární poruchou I, vyskytne se u něj minimálně jedno manické období. Tato období jsou závažná a mají dlouhé trvání, narušují každodenní fungování člověka a v některých případech mohou vyvolat i psychózu, kdy následně musí být pacient hospitalizován v nemocnici. Před nebo po manické fázi se může objevit fáze hypomanická nebo depresivní záchvaty, které mohou trvat týdny [50].

Bipolární porucha II je méně závažnější než bipolární porucha I, protože pacient nemá období mánie, zažívá jen období hypománie, které má mírnější příznaky trvající minimálně čtyři dny a období deprese trvající minimálně čtrnáct dní. Tato forma zahrnuje i normální období a kvůli mírnějším příznakům není nutná hospitalizace. Nejedná se o lehčí formu bipolární poruchy I, ale je to samostatná diagnóza [49] [50].

Vzácnější formou tohoto onemocnění je cyklotymická porucha, která je charakteristická tím, že se u pacientů dva roky opakuje výskyt hypománie střídající se s epizodami mírné deprese. U dětí a dospívajících je doba trvání snížena na jeden rok. Symptomy jsou mírné a nedochází k manickým ani závažným depresivním epizodám. Příznaky mohou trvat po dobu minimálně dvou měsíců. U méně, než jedné poloviny pacientů s cyklotymií, se následně vyvine závažnější forma bipolární poruchy [50].

## 3.2 Příznaky bipolární poruchy

Toto onemocnění u člověka způsobuje nepředvídatelné změny nálad. Jedná se o období deprese, mánie nebo hypománie. Tato období přicházejí v různých časech a nejsou závislé na životní situaci, ve které se pacient zrovna nachází. Doba trvání každé epizody je u každého jedince individuální, může trvat týdny dokonce i měsíce [51].

Při depresivní epizodě mohou pacienti zažívat pocit smutku, zoufalství, beznaděje. U dětí a dospívajících se může jednat i o pláč. Další z příznaků je, že pacienti mají problém se soustředěním, ztrácí motivaci věnovat se veškerým aktivitám a chtějí být v sociální izolaci. Mají pocit únavy a vyčerpání, protože trpí poruchami spánku. Někteří jedinci mohou ubývat na váze nebo naopak přibírat. Nejhorší z příznaků jsou pocity bezcennosti a viny, tyto pocity mohou vést k přemýšlení o sebevraždě nebo dokonce k pokusu o sebevraždu [49] [51].

Mánie a hypománie jsou dva rozdílné typy epizod, které mají totožné příznaky. Období u hypománie trvá kratší dobu a změny nálad nejsou tolik závažné. Manická a hypomanická epizoda jsou opakem depresivní epizody [49]. Člověk trpící tímto onemocněním v manické fázi má pocity euforie a velké radosti, je sebevědomý, má spoustu energie, je roztěkaný a nemá potřebu spát. Může mít zrychlené myšlení a mluvu, je impulzivní a špatně se rozhoduje například ohledně investic, nakupování a sexuálního rizika. Mánie na rozdíl od hypománie může také vyvolat příznaky psychózy, kdy pacient má problém rozpoznat realitu od halucinací a bludů [49] [51].

## 3.3 Příčiny bipolární poruchy

Přesná příčina bipolární afektivní poruchy není dosud jasná. Studie dvojčat a genetické metody potvrdily, že bipolární porucha je vysoce dědičná. Vědcům se dosud nepodařilo diagnostikovat v genomu dané rizikové geny, které přispívají k rozvoji tohoto onemocnění. Příčina dědičnosti není absolutní, velkou roli hrají i další rizikové faktory, jedná se o rizika z prostředí, ve kterém se jedinec nachází. Kombinace genů a rizikových faktorů prostředí může zvýšit pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění [52].

### 3.3.1 Genetické

Bipolární porucha je vysoce dědičná, na základě studií u monozygotních a dizygotních dvojčat byla prokázána dědičnost z 60 až 80 %. Genetické riziko pro lidi s rodinou anamnézou je shrnuto v tabulce 4. V klinické praxi se lékaři s pozitivní rodinnou anamnézou příliš nesetkávají. Je vzácné, když se lékař setká s rodinou, ve které se bipolární afektivní porucha vyskytuje u více členů rodiny po několik generací. To znamená, že i když lidé mají genetické

predispozice, nemusí se onemocnění u nich projevit. Závisí to i na faktorech prostředí a psychosociálních faktorech [53].

**Tabulka 4: Dědičnost bipolární poruchy v rodině, převzato a upraveno dle: [54].**

<b>Rodinný příslušník trpící bipolární poruchou</b>	<b>Genetické riziko dědičnosti [%]</b>
Jeden rodič	15–30
Oba rodiče	50–70
Sourozenec	15–25
Monozygotní dvojče	15–25
Dizygotní dvojče	70
Příbuzný druhého stupně (prarodiče, strýc a teta)	3–7

### **3.3.2 Faktory prostředí**

Jedním z hlavních rizikových faktorů jsou stresující životní situace, které mohou hrát roli ve vývoji tohoto onemocnění anebo mohou vyvolat manické nebo depresivní epizody. U dětí se může jednat o traumatizující událost například smrt v rodině, zanedbávání, sexuální nebo fyzické násilí. U dospělých to může být rozvod, stěhování, smrt blízkého, ztráta zaměstnání anebo špatná finanční situace. Šanci na vyvolání manické epizody může zvýšit i nedostatek spánku [52].

Nadměrné užívání alkoholu a návykových látek zvyšuje šanci, že se nemoc projeví dříve. Pokud již pacient trpí bipolární poruchou a užívá návykové látky, je pro lékaře horší nemoc diagnostikovat nebo pacientovi se také mohou zhoršovat příznaky, například jsou častější epizody a jejich intervaly. Halucinogenní látky mohou vyvolat i psychózu. Pokud se pacient již s bipolární poruchou léčí, tak spojením farmakologické léčby a návykových látek ztrácí léčba na účinnosti [55].

### 3.3.3 Strukturální a chemické změny v mozku

V mozku pacientů byly identifikovány mírné rozdíly ve velikosti mozku nebo u aktivace vybraných mozkových struktur [56]. U mozkových struktur se jedná o chemickou nerovnováhu v oblasti neurotransmiterů a přenosu pomocí chemických látek. Chemické látky zajišťují řízení mozkových funkcí, jedná se o noradrenalin, dopamin a serotonin. Pokud se vyskytne nerovnováha u jednoho nebo více neurotransmiterů, je možné, že se u člověka mohou rozvinout příznaky bipolární afektivní poruchy [57]. Například vysoká hladina noradrenalinu může ovlivnit vznik mánie, naopak když je hladina noradrenalinu nízká, může se u člověka rozvinout depresivní epizoda. Změny v mozku jsou nejvíce prokázány u bipolární poruchy typu I [57] [58].

### 3.4 Diagnostika

Diagnostikovat bipolární afektivní poruchy je obtížné a často je toto duševní onemocnění zaměňováno za schizofrenii. Pro stanovení diagnózy musí nejdříve lékař provést úplnou lékařskou prohlídku, aby vyloučil fyzické příčiny a nechá provést specializované laboratorní testy. Pomocí krevních testů lékař pozná, jestli pacient nebyl intoxikovaný nebo se nejedná například o hypotyreózu nebo hypertyreózu, které mohou způsobit manické nebo depresivní období [50]. Příznaky mohou vyvolat také hormonální léky nebo antidepresiva [59]. Lékař také u pacienta posuzuje příznaky a rodinnou anamnézu. Pokud se nenajdou žádné zdravotní problémy, bude muset pacient podstoupit psychologické vyšetření [50].

Psychologické vyšetření probíhá formou rozhovoru, kdy psycholog zjišťuje, jaké má pacient příznaky, jejich intenzitu, dobu trvání a jak ovlivňují každodenní život [50]. Psychologové na určení typu bipolární poruchy využívají mezinárodní klasifikace nemocí nebo podmínkou pro stanovení diagnózy je, že pacient musí prodělat dva manické nebo depresivní stavy. Psycholog musí také rozlišit depresivní epizody od cyklotymie [59]. Většina lidí si myslí, že příznaky jsou součástí jejich osobnosti a sami si jich nemusí všimnout. Pokud člověk pociťuje jakékoliv příznaky nebo si jich všimne okolí, je nutné navštívit lékaře, protože příznaky sami neodezní a mohou se příště vrátit ve větší intenzitě. Jen správná léčba může pacientovi pomoci, aby se cítil lépe [50].

### **3.5 Léčba bipolární poruchy**

Léčba pomáhá lidem zmírnit příznaky bipolární afektivní poruchy, ale nelze je úplně vyléčit. Bipolární afektivní porucha je chronické onemocnění, při kterém se změny nálad nepravidelně opakují. Základem je léčba pomocí medikace. Nejčastějším typem jsou léky zvané stabilizátory nálady, mezi které patří například lithium, kyselina valproová, karbamazepin a lamotrigin. Stabilizátory nálady upravují mozkovou signalizaci, aby se stala vyváženější a zmírnily se příznaky. Nejčastěji lékaři svým pacientům předepisují lithium, které zmírňuje příznaky mánie do dvou týdnů. Stabilizátory nálady se mohou kombinovat i s antipsychotiky, které působí na manická a depresivní období. Mezi nejčastěji užívaná antipsychotika patří cariprazin, olanzapin, risperidon a lurasidon. Proti depresivním obdobím se používají také antidepresiva, ty se nesmí užívat jako jediná medikace, protože způsobují manické epizody. Léčba může probíhat současně s psychoterapií, jejíž cílem je, aby se pacienti lépe naučili pracovat se svými emocemi. Léčba je u každého individuální a pacient musí vyzkoušet různé terapie a léky, než se zjistí, které fungují nejlépe [56] [60].

Pokud terapie a léky selžou, používá se elektrokonvulzivní terapie, kdy pacient v anestezii dostává sérii elektrických pulsů do mozku. Elektrický proud způsobí krátký kontrolovaný záchvat, který působí změny v oblasti mozkových signálních drah [56] [60].

## **4. Velká depresivní porucha**

Deprese postihuje 3,8 % populace. Nejvíce ohroženou skupinou jsou lidé ve věku 25 až 50 let. Riziko vzniku tohoto onemocnění je u žen o 50 % vyšší než u mužů. Depresí trpí více než 10 % žen, nejčastěji během těhotenství a po porodu. Deprese má dopad na každodenní život a vztahy s okolím, může vést k sebevražedným myšlenkám nebo dokonce k pokusu o sebevraždu. Každý rok spáchá sebevraždu přes 700 000 lidí [61].

Velká depresivní porucha známá také jako klinická nebo unipolární deprese, patří mezi jednu z nejběžnějších a nejzávažnějších duševních poruch na světě a postihuje více než 300 miliónů lidí ročně [62]. Velká depresivní porucha je charakterizována tím, že pacient by měl mít minimálně 5 příznaků v období dvou týdnů. Podmínkou je, že minimálně dva symptomy musejí být pocit smutku, prázdnoty, potíže se soustředěním, ztráta zájmu o každodenní činnosti [63].

### **4.1 Formy velké depresivní poruchy**

Podle DSM-5 existuje několik forem depresivních poruch. U každé z nich mají příznaky deprese jinou intenzitu, délku trvání a některé typy se vyskytují pouze u žen [63].

#### **4.1.1 Sezónní depresivní porucha**

Speciální formou velké depresivní poruchy je sezónní afektivní porucha. Jedná se o formu deprese, která přichází na podzim a trvá až do konce zimy [63]. Pacient má stejné příznaky jako u velké depresivní poruchy. Tato forma souvisí s nedostatkem záření, protože s příchodem jara se zlepšují depresivní období až zcela vymizí. K léčbě pacientů se využívá světelná terapie [64].

#### **4.1.2 Peripartální deprese**

Peripartální deprese se vyskytuje u žen v období těhotenství a může přetrvávat až do doby 12 měsíce po porodu. Na rozdíl od poporodní deprese, která se objevuje po porodu, peripartální deprese se může projevit již během těhotenství. Pacientky prožívají extrémní smutek, úzkost, poruchy spánku a změny chuti k jídlu. U žen se po porodu objevují sebevražedné myšlenky, které mohou vést až k sebevraždě. Je důležitá včasná diagnostika a léčba. Toto onemocnění má negativní dopad nejen na matku, ale i na dítě. Pokud se symptomy deprese začnou vyskytovat již během těhotenství, má to negativní vliv na vývoj a dozrávání plodu. Následkem mohou být porodní komplikace, dítě se může narodit předčasně s nízkou porodní hmotností a zvyšuje se u něj riziko vzniku duševního onemocnění [65] [66].

### **4.1.3 Melancholická deprese**

U 25 až 30 % pacientů, kteří trpí depresí, byla diagnostikována melancholická deprese. Vyskytuje se častěji u mužů než u žen. Nemocní trpí přetrvávající melancholií, ztrátou potěšení z každodenních činností, nespavostí následkem brzkého probuzení, ztrátou hmotnosti. Bohužel na tento typ deprese hůře zabírá léčba, souvisí to s hyperkortizolémií, kdy se v těle vyskytuje více kortizolu, který se obvykle v těle vyplavuje následkem stresové reakce [67].

### **4.1.4 Psychotická deprese**

Psychotická deprese je těžkým typem velké depresivní poruchy. Toto onemocnění kromě symptomů velké deprese zahrnuje především bludy a halucinace. U tohoto typu se objevují i depresivní období bez psychóz, které bývají kratší a méně závažnější. U epizod se psychózou zvyšuje úzkost pacienta a hrozí, že se pokusí o sebevraždu. Psychotická deprese je sama o sobě závažná, ale psychóza je charakteristický rys a nemá žádnou souvislost se závažností deprese [68].

### **4.1.5 Deprese rezistentní na léčbu**

Jedná se o závažnou formu, kdy pacientům nezabírá léčba, při které pacient užíval v rámci farmakoterapie dva a více druhů antidepresiv, v léčbě pacientů je nutná kombinace biologické léčby a psychoterapie 0.

## **4.2 Příznaky velké depresivní poruchy**

Existuje několik forem závažné depresivní poruchy, ale všechny by měly mít společné tyto charakteristické rysy, které jsou uvedeny v tabulce č.5. Nemocný člověk nemusí mít nutně všechny příznaky. U každého pacienta je deprese specifická. Je důležité nezaměnit depresivní náladu se smutkem po ztrátě blízkého. Pocit smutku a zármutku je v období truchlení normální [70] [71].



**Tabulka 5: Symptomy depresivní poruchy, převzato a upraveno dle: [70].**

Symptomy depresivní poruchy	Projevy u pacientů
Pocit smutku, depresivní nálada	Pocit smutku a kolísavé špatné nálady během dne, u těžké deprese až pocit prázdnoty.
Ztráta zájmu a potěšení z činností	Žádná radost ze splněných snů a cílů a přestane se věnovat svým zálibám, které jej dříve těšily.
Problémy se spánkem	Krátký spánek, probouzení několikrát za noc, nespavost nebo naopak příliš mnoho spánku.
Změna chuti k jídlu	Jedná se buď o nechutenství nebo přejídání, a to způsobuje výrazné změny v tělesné hmotnosti. Může to vést k poruchám trávení.
Pocit únavy a málo energie	Únava probíhající po celý den, bez předchozí fyzické aktivity, dokonce i po dostatku spánku.
Pocit viny nebo bezcennosti	Trpí pocity méněcennosti, smýšlí o všem negativně a všechny chyby si dávají za vinu.
Potíže se soustředěním, rozhodováním a myšlením	Nevnímání okolí, roztěkanost, nerozhodnost o základních věcech a dlouze o nich přemýšlí.
Bezúčelná fyzická aktivita	Jedná se o zpomalené pohyby nebo řeč nebo naopak neklid, neklid v podobě přecházení a neschopnosti sedět na jednom místě.
Myšlenky na smrt anebo na sebevraždu	Bez vidiny budoucnosti, smrt je řešení všech problémů, i když pacient nechce zemřít.

Nemocný člověk zažívá depresi v epizodách, které mají různou intenzitu příznaků. Depresivní epizody se dělí na lehké, středně těžké a těžké. U lehké se u nemocného vyskytují příznaky deprese, které nemají takovou intenzitu a nezasahují do denního fungování člověka. U středně těžké epizody postihuje pacienta více příznaků než u lehké a je pro něj těžší vypořádat se s každodenními problémy. Při těžké epizodě pacienta postihuje pět nebo více příznaků, které jsou pro něj nezvladatelné a zcela jej ochromí, mají dopady na pracovní i společenský život [63].

### 4.3 Příčiny deprese

Velká depresivní porucha je multifaktoriální heterogenní onemocnění, které může vzniknout souhrou několika rizikových faktorů. Jedná se o biologické, genetické, environmentální a psychosociální rizikové faktory. Tyto faktory ovlivňují strukturu, chemii a funkci mozku, obzvláště u oblastí, které jsou spojené s emocemi. Nemoc se může poté projevit následkem spouštěčů, kterými mohou být například léky, stresující životní události, závažné onemocnění například rakovina nebo neurodegenerativní onemocnění [63].

#### 4.3.1 Genetika

U pacientů s velkou depresivní poruchou se provádí genetické studie, které mají za úkol nalézt nové geny, které by měly potenciál jako cíle farmakologické léčby a mají pomoci vědcům pochopit vznik a vývoj velké depresivní poruchy. Studie dvojčat, jejich rodin a adoptovaných dětí dokazují, že deprese má genetický základ [72] [73]. Studie dědičnosti u dvojčat prokázaly, že pokud jedno onemocní depresí, tak pravděpodobnost, že onemocnění druhé, je 37 % [73]. Deprese je charakterizována vysokou polygenní formou dědičnosti s velkým množstvím lokusů, které mají menší účinek, ale společně působí a ovlivňují spouštěče z prostředí. Největší genové asociační studie se zúčastnilo přes 1,2 milionů jedinců. Ve vzorcích se podařilo identifikovat 178 genetických lokusů a 223 nezávislých na jednonukleotidových polymorfismech. Z toho 11,8 % genů mělo spojitost s velkou depresivní poruchou [72].

Využívají se dva typy studií genomové asociační studie a kandidátní genové studie. V tabulce č. 6 jsou uvedené geny z několika těchto studií, které souvisejí s náchylností a vznikem velké depresivní poruchy. Tyto vybrané geny byly identifikovány v několika studiích a jsou spojeny s náchylností organismu k velké depresivní poruše, bohužel vzhledem k heterogenitě a různým podtypům onemocnění, nelze geny považovat za jednoznačné biomarkery [74].

Tabulka 6 Geny náchylné k velké depresivní poruše, převzato a upraveno dle: [74].

Gen	Název genu	Umístění genu	Funkce
SLC6A4/5HTT/SERT	Serotoninový transportní gen	17q11.2	Monoaminový transport.
BDNF	Mozkový neurotrofický faktor	11p14.1	Napomáhá přežití neuronů v dospělém mozku.
TPH1	Tryptofan hydroxyláza 1	11p15.1	Biosyntéza serotoninu.
ESO	Angiotenzin I konvertující enzym	17q23.3	Hraje roli při regulaci krevního tlaku a v rovnováze elektrolytů.
CRHR1	Receptor hormonu uvolňující kortikotropin	17q21.31	Aktivita receptoru spřaženého s G proteinem; hlavní regulátor cesty hypotalamus-hypofýza-nadledviny.
GNB3	G protein podjednotka <i>beta 3</i>	12p13.31	Integruje signály mezi efektorovými proteiny a receptory.
NET	Rodina nosičů solutů 6 člen 2	16q12.2	Reguluje homeostázu norepinefrinu.
5HTR2A	5-hydroxytryptaminový receptor 2 A	13q14.2	Neurotransmise serotoninu.
DRD2	Dopaminový receptor D2	11q23.2	Receptor dopaminu spojený s G – proteinem.
TNF- $\alpha$	Tumor nekrotizující faktor <i>alfa</i>	6p21.3	Prozánětlivý cytokin, hraje roli v buněčné proliferaci.

### **4.3.2 Faktory prostředí**

Faktorů prostředí, které mohou za vznik a vývoj onemocnění, je mnoho. Mezi nejčastější patří vystavení chronickému stresu a stresujícím životní události, jako je například trauma z dětství, smrt v rodině, porod, finanční problémy, sociální problémy nebo diagnóza vážné nemoci. Spouštěčem velké depresivní poruchy může být i alkohol a užívání některých léčiv například rimonabant, isotretinoin a *alfa*-interferon [75].

### **4.3.3 Strukturální a chemické změny v mozku**

Deprese může být zapříčiněna nesprávnou funkcí oblastí mozku, které mají vliv na regulaci nálady, úzkosti a strachu. Jedná se o oblast hipokampu, amygdaly a hypotalamu. Dlouhodobé vystavení nadměrného množství stresových hormonů má negativní vliv na růst mozkových buněk a na osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny. To způsobuje abnormality ve velikosti, objemu v daných oblastech mozku, které poté nejsou schopné správně vykonávat svoji funkci. Chemické změny v mozku jsou způsobeny špatnou funkcí anebo nerovnováhou u neurotransmiterů například mezi GABA a glutamátergním systémem [63]. Příčinou by mohla být i snížená hladina neurotrofického faktoru BDNF, který má v mozku pozitivní vliv na růst, vývoj, ochranu a tvorbu nových neuronů 0.

## **4.4 Diagnostika velké depresivní poruchy**

Nejdříve je nutné vyloučit jiné onemocnění, které by mohlo způsobit příznaky deprese. Praktický lékař provede fyzikální vyšetření a promluví si s pacientem o jeho problémech. Pokud je zdravotní stav pacienta v pořádku, je nutné posoudit odborníkem psychický stav pacienta. Lékaři se musejí při diagnostice spolehnout pouze na psychiatrické hodnocení symptomů pomocí diagnostických manuálů nebo klasifikačních kritérií MKN. U tohoto onemocnění nelze určit žádné specifické biomarkery, které by jim dokázaly potvrdit, zda se jedná o správnou diagnózu [75].

## **4.5 Léčba velké depresivní poruchy**

Léčba pacientů s velkou depresivní poruchou probíhá pomocí farmakoterapie, nejčastější předepisovanou medikací jsou antidepresiva 2. generace. Tyto antidepresiva se zaměřují na hladiny monoaminů v mozku, působí například jako selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo norepinefrinu [77]. Antidepresiva vyvolávají u pacientů zklidnění nervového systému a u padesáti procent z nich se délka léčby pohybuje mezi 6 měsíci až 1 rokem. Nevýhodou tohoto druhu antidepresiv je, že pouze u jedné třetiny pacientů dojde ke zlepšení symptomů [78]. Nově se ve výzkumu antidepresiv zabývají účinky ketaminu, který má rychlejší

účinky podobné antidepresivům. Ketamin je antagonist N – methyl – d – aspartátového receptoru a jeho účinky se dostaví již za pár hodin po jednorázovém podání infuze. Bohužel jeho klinické použití zatím nebylo umožněno kvůli nežádoucím vedlejším účinkům [79].

Farmakoterapii je nutné kombinovat s psychoterapií, která by měla trvat až do té doby, dokud nemocný nebude moci přestat užívat léky. Kromě psychoterapie se užívají speciální léčebné metody, které lékař zvolí na základě závažnosti a formy velké depresivní poruchy [78]. Jedná se například o fototerapii, která se využívá při léčbě sezónní deprese. Tato terapie zmírňuje příznaky a pozitivně působí na kvalitu spánku [80].

Další účinnou metodou je elektrokonvulzivní terapie, která má rychlý nástup účinku a pomáhá i pacientům s těžkou depresí, u kterých ostatních léčba již selhává. Na pokožku hlavy pacienta se umístí elektrody a v celkové anestezii se pacientovi aplikuje 800–900 mA elektrického proudu po dobu 8 s [81].

Při léčbě se využívá i alternativní medicína, která pomáhá jako podpora, aby se pacient cítil lépe. Jedná se o pohybové aktivity například jóga, aerobik, meditace. Mohou se užívat doplňky stravy například *omega-3* mastné kyseliny a bylinné čaje pro zklidnění z třezalky tečkované [77].

## 5. Epigenetické vlivy

Z předchozích poznatků z výzkumů molekulární genetiky je zřejmé, že rizikové faktory duševních onemocnění nedokážou objasnit pouze genetické abnormality. Několik studií, ze zvířecích, buněčných a posmrtných analýz mozků pacientů prokázalo, že abnormální epigenetické vlivy mohou pomocí prostředí změnit funkci genu a přispívají ke zranitelnosti jedinců vůči duševní poruše. S jejich pomocí se může vysvětlit nesoulad u psychiatrických symptomů identických dvojčat v důsledku abnormálních epigenetických změn při vývoji mozku. Do jisté míry napomáhají vysvětlit neúplnost genových studií duševních onemocnění [82] [83] [84].

### 5.1 Methylace DNA

Je již známo, že lidé trpící duševními onemocněními mají problém s emocemi, fyzickou aktivitou a s kognitivními funkcemi. Na vzniku těchto onemocnění se podílí methylace DNA regulací genové exprese. V dnešní době je analýza abnormálních změn v methylaci DNA založená na kandidátních genech a epigenomovém profilování. Mnoho studií se zaměřilo na rizikové kandidátní geny, jako jsou například COMT, BDNF, SLC6A4. Jednou z příčin rozvoje bipolární poruchy je dysfunkce neurotransmiterových systémů, mezi které patří serotonergní systém, dopaminergní neboli DA systém,  $\gamma$ -aminomáselná kyselina neboli GABA – ergický systém a glutamátergický systém [85].

Vědci přišli ohledně příčin bipolární poruchy, schizofrenie a deprese s dopaminovou hypotézou. Gen COMT kóduje katechol-O-methyltransferázu označující zkratkou COMT, která hraje roli v metabolismu dopaminu. Protein COMT degraduje katecholaminy například dopamin. Existují dvě formy COMT, rozpustná neboli S-COMT a membránově vázaná MB-COMT. Ve vzorcích mozku a slin pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou bylo prokázáno snížení methylace v promotorové oblasti MB-COMT. U snížené methylace genu COMT poté dochází ke zvýšené expresi a k aktivitě proteinu COMT. Zvýšená aktivita proteinu způsobí snížení hladiny dopaminu v synapsích. Postsynaptické neurony nejsou poté dopaminem dostatečně stimulovány. U pacientů je nejvíce postihnuta prefrontální oblast a poté u člověka dochází ke sníženému výkonu u každodenních činností [85] [86].

Serotonin neboli jiným názvem 5-hydroxytryptamin neboli 5-HT napomáhá mozku při mnoha funkcích, například při regulaci nálady, poznávání, učení a paměti. Studie se v této oblasti zaměřily na methylaci u serotoninových receptorů 5-HTR1A, 5-HTR2A a u genů, které přenáší serotonin, konkrétně na SLC6A4 [85]. Zvýšená methylace u promotoru receptoru HTR1A byla

nalezena v leukocytech v periferní krvi u pacientů s bipolární poruchou a se schizofrenií [85]. Zvýšení hustoty u 5-HT<sub>1A</sub> a snížení hustoty 5-HT<sub>2A</sub> receptorů v prefrontálním kortexu má souvislost s pozitivními i negativními symptomy schizofrenie [86]. Promotor genu SLC6A4 má za úkol kódovat protein ovlivňující transportér serotoninu [85]. Hypermethylace se vyskytovala v posmrtných mozcích pacientů s bipolární afektivní poruchou a v plné krvi pacientů s velkou depresivní poruchou. Zvýšená methylace tohoto genu u pacientů způsobuje menší odolnost vůči stresu a horší projevy symptomů deprese [85] [87].

Kandidátní gen glutamátdekarboxyláza 1 neboli GAD 1, může být známý i pod názvem glutamátdekarboxyláza 67. Má za úkol kódovat enzym, který se podílí na produkci kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné a který patří mezi hlavní neurotransmitery inhibičních neuronů. Oblast promotoru v genu je hypermethylována v oblasti frontálního kortexu. Dochází k nedostatečné expresi proteinů, tato změna může způsobit poruchu paměti a kortikální aktivity u pacientů se schizofrenií [86]. Glutamát může mít také důležitou roli i v rozvoji bipolární poruchy. Jedná se o problém s hyperaktivací glutamátergního systému a s nedostatečnou funkcí GABAergního interneuronu. V posmrtné tkáni mozku byla objevena také snížená exprese GAD1, která má za následek snížení hladin GABA. Diagnostické změny v methylaci DNA byly zkoumány v hipokampu i u některých genů v regulační síti GAD1 [85].

V GABAergních interneuronech a glutamátergních neuronech může být změna exprese u genu jménem Reelin [85]. Tento gen kóduje protein extracelulární matrice [86]. V mozku napomáhá při prodlužování axonů a dendritů u neuronů, účastní se jejich migrace během postnatálního vývoje mozku. U tohoto genu byla nalezena v různých oblastech mozku pacientů snížená transkripce proteinu o 30 až 50 % oproti zdravým jedincům. Snížená exprese u Reelin genu byla způsobena hypermethylací promotoru v předním laloku u pěti mužských subjektů s diagnózou schizofrenie. U myších subjektů po hypermethylaci promotoru Reel došlo k regulaci Reelinu. Tato studie potvrdila, že stresové prostředí může způsobit mozkovou dysfunkci [88].

Jedním z hlavních neurobiologických příčin duševních onemocnění je také nefunkční systém, který napomáhá mozku reagovat na stres. Konkrétně se jedná o dysfunkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny a o citlivost glukokortikoidního receptoru [85]. U velké depresivní poruchy k tomu může dojít například hypermethylací jaderného receptoru podrodiny 3 skupiny C člen 1 známý pod zkratkou NR3C1, který kóduje glukokortikoidní receptor. Hypermethylace způsobí snížení funkce glukokortikoidního receptoru. Změny ve funkci tohoto receptoru má za následek zvýšené hladiny kortizolu a narušení funkce osy

hypotalamus-hypofýza-nadledviny se zkratkou HPA [87]. Dalším genem, který negativní zpětnou vazbou inhibice ovlivňuje systém osy HPA a citlivosti glukokortikoidních receptorů, je FK506 vazebný protein 5 neboli FKBP5. U pacientů s bipolární poruchou byla zjištěna hypermethylace intronu FKBP5 a zvýšená exprese tohoto genu [85]. Naopak u pacientů s velkou depresí byla v plné krvi methylace DNA snížena, to způsobilo u pacientů větší citlivost genu na glukokortikoidy a změny ve velikosti hipokampu [87].

Kandidátní gen, který platí pro patogenezi u všech třech onemocnění je BDNF. BDNF je gen, který patří do rodiny neurotrofních růstových faktorů, který hraje důležitou roli v synaptickém přenosu, neurogenezi a kognitivní funkci [85]. U pacientů se schizofrenií studie prokázaly abnormální změny v methylaci DNA a v expresi BDNF v kortikálních oblastech mozku. Tato změna zase nepříznivě působí na hladiny proteinů, které poté ovlivňují dendritický růst, synaptickou hustotu a velikost neuronů [86]. Vyšší hladiny methylace DNA v plné krvi byly nalezeny u bipolární poruchy druhého typu a u velké depresivní poruchy prvního typu, ale nikoliv u bipolární poruchy prvního typu. Pacienti, kteří podstoupili farmakologickou léčbu, vykazovali snížené hladiny BDNF v krvi, naopak pacienti po léčbě antidepresivy naopak měli hladiny methylace v promotoru zvýšené [85] [87].

## **5.2 Modifikace histonů**

Acetylace histonů doprovází transkripci a methylace histonů může být spojena s různými transkripčními funkcemi. Vědci zjistili, že modifikace histonů mění transkripci genů a mohly by hrát roli jako biomarkery pro diagnostiku nebo léčbu psychiatrických poruch [89].

### **5.2.1 Methylace histonů**

Celogenomové studie našly souvislost mezi methylací histonu H3K4 s aktivní genovou expresí. Regulace této části histonu napomáhá ke správnému vývoji mozku [91]. Celogenomové studie u pacientů prokázaly výskyt rozdílné methylace v H3K4. V kortikálních oblastech u pacientů s diagnózou schizofrenie se nachází trimethylace H3K4. Data získaná z oblasti prefrontálního kortexu také potvrdily přítomnost H3K4me3. Tyto změny způsobily inaktivaci genů podílejících se na inhibiční neurotransmisi včetně genu GAD1 [90]. U několika pacientů trpících depresí bylo posmrtně v mozkové tkáni nalezeno H3K4me3 v oblasti promotoru genu synapsin 1 neboli SYN1, který má poté za následek nadměrnou expresi synapsinu 1 a i synapsinu 1 b. Synapsiny mají na starosti kódování neuronálních fosfoproteinů, které se spojují s cytoplazmatickým povrchem synaptických váček. Tyto synapsiny napomáhají správné funkci synapsí a mozkové plasticity. Studie na myších, které byly vystavené dlouhodobému stresu,



prokázaly snížené hladiny H3K4me3 i na promotoru genu GDNF, jedná se o neurotrofní faktor odvozený z gliálních buněk. To dokazuje, že modifikace histonu může hrát roli při kontrole reakcí na chronický stres [87]. Změněné hladiny H3K4me3 byly i na promotorech SYN1, SYN2 a SYN3 v posmrtné tkáni mozku pacientů s bipolární poruchou [82].

Existují i jiné formy methylace histonů, které naopak transkripci inhibují. K tomu dochází v části H3K9me2 a H3K27me3 [87]. Hladiny H3K9me2 byly vyšší u pacientů se schizofrenií oproti zdravým kontrolám [82]. Po podání antidepresiv byly u pacientů s depresí a u myší prokázány vyšší hladiny H3K9me2 v promotorové oblasti kalmodulin-dependentní proteinkinázy II  $\alpha$  známé pod zkratkou CaMKII $\alpha$ , tato změna způsobila inhibici CaMKII $\alpha$  [87]. Některé studie zkoumaly celý genom pomocí analýzy methylace histonů na čichových buňkách pacientů se schizofrenií. Výzkumy zjistily, že 72 genů je dysregulováno kvůli abnormálním hladinám H3K4me3 a H3K27me3 [82]. Je pozoruhodné, že na zvířecích subjektech a u pacientů s velkou depresivní poruchou byly nalezeny zvýšené hladiny H3K4me3 v SYN1 a zároveň snížené H3K4me3 v GDNF [87]. Tyto poznatky jsou důkazem, že na každého jedince jinak působí prostředí, které poté mění epigenetické vlastnosti [89].

### 5.2.2 Acetylce histonů

Acetylce histonů se běžně vyskytuje na místech, kde začíná transkripce genů anebo na zesilovačích genů, které se aktivně účastní transkripce. Acetylce může být regulována pomocí acetyl-transferáz, známých pod zkratkou HAT, a histon deacetylázami se zkratkou HDAC. HAT oslabují interakce mezi histony a DNA, tím dochází k odhalení genové promotorové oblasti, tímto způsobem se podpoří genová exprese a transkripce. HDAC naopak interakce posilují, tím se chrání genové promotory a dochází k inhibici transkripce a genové exprese. U zdravého jedince je acetylce a deacetylce histonů v rovnováze. Pokud je tato rovnováha narušena, může dojít ke vzniku duševního onemocnění [87] [92].

Velká depresivní porucha je spojena se snížením acetylce u histonu H3. Při chronickém stresu dochází ke snižování acetylce histonů H3 v promotorové oblasti u genů BDNF, GDNF a RAC 1. U myších subjektů v oblasti mozku NAc bylo prokázáno, že tyto varianty histonů jsou důležité pro regulaci neurální transkripce a podílejí se na vzniku deprese. V souvislosti s depresí byly v hipokampu u myších subjektů pozorovány snížené hladiny histonu H3K9ac, H3K14ac, H4K5ac, H4K8ac, H4K12ac [92]. Některé studie se zabývaly i modifikací histonů v posmrtné tkáni lidského mozku. V oblasti NAc v posmrtných tkáních mozku pacientů s velkou depresivní poruchou byla nalezena nižší exprese genu Rac 1, který napomáhá regulaci struktury synapsí

a byla spojena s nízkou acetylací histonu H3, vysokou methylací u histonu H3K27me3 a v prefrontálním kortexu byla methylace vyšší u H3K4me3. Posmrtně byla prokázána i zvýšená acetylace u histonu H3K14 [87].

U pacientů se schizofrenií, ve srovnání s bipolární poruchou, se snížila acetylace u histonu H3 a H4 u lymfocytů z krve pacientů. V další studii byla porovnána acetylace histonů u pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou. U několika kandidátních genů spojených se schizofrenií včetně GAD1 a HTR2C byla nalezena u promotorů hypoacetylace H3K9 a H3K14. Podle výsledků studie zabývající se celogenomovou analýzou na neuronech a neurálně ochuzených buňkách, si výzkumníci myslí, že neuronální varianty H3K4me3 a H3K27ac mohou mít silnější vztah se schizofrenií než s velkou depresivní poruchou [82].

### 5.3 Nekódující RNA

Nedávné studie našly souvislost mezi miRNA a nepříznivými zkušenostmi v raném věku. Dvě třetiny pacientů měli v dětství alespoň jednu nepříznivou zkušenost. Existuje spojitost mezi stresem v raném věku a pozdějším nástupem onemocnění. Výzkumníci naznačují, že miRNA-124, miRNA-125, miRNA-29, miRNA-16 a miRNA-200 mohou mít potenciál jako biomarkery schizofrenie nebo velké deprese vyvolané stresem v raném věku. Jedna studie dokonce identifikovala miRNA-125b-1-3p ve vzorku krve u pacientů se schizofrenií a u zdravých jedinců, kteří utrpěli stres v nízkém věku. Tento poznatek byl potvrzen u myšího modelu prenatálního stresu a *in vitro*. miRNA-125b má negativní vliv na neuronální podjednotky N-methyl-D-aspartátových receptorů. Abnormální změny u miRNA-125b mohou způsobit trvalé změny v plasticitě mozku [93].

Krevní biomarkery hrají významnou roli v diagnostice a v rozvoji onemocnění. I když bylo učiněno několik průlomů v jiných oblastech biomedicínských věd, tak u duševních chorob jich bylo jen velmi málo. V posledních letech se výzkum začal zabývat změnami exprese miRNA v cirkulujících periferních tkáních, které mají souvislost s abnormálními změnami v neuronálních tkáních pacientů s duševním onemocněním. Tato skupina nekódujících RNA má schopnost epigeneticky ovlivňovat téměř každý aspekt fungování mozku. Výzkumníci přišli na to, že změny spojené s miRNA v mozku jsou často převedeny do změn chování. miRNA ovlivňují funkci genu vyčerpáním buněčné dostupnosti transkriptů kódujících protein. Toho dosáhnou pomocí zabránění přepisu sekvence nukleotidů do translačního aparátu. miRNA mohou také regulovat několik genů současně. Tím se vytvoří vysoce koordinovaná genová regulační síť, která je základem mnoha složitých biologických procesů [93].

Bylo provedeno několik studií na posmrtných tkáních mozku u pacientů se schizofrenií, bipolární afektivní poruchou a velkou depresivní poruchou. Byly nalezeny abnormality v regulaci genové exprese u několika druhů miRNA včetně miRNA-34a. Jedná se o nejvíce probádanou miRNA-34. Rodina miRNA-34 je kódována pomocí chromozomu 1p36. V centrálním nervovém systému miR-34 hraje roli při regulaci diferenciaci nervových kmenových buněk. Pokud je tato miRNA nadměrně exprimována, může dojít k prodloužení neuritů [93]. U pacientů se schizofrenií a s bipolární poruchou byla nalezena zvýšená regulace miRNA-34a v oblasti mozečku oproti zdravým kontrolním skupinám. Bylo provedeno dalších 8 studií, ve kterých se nacházelo minimálně 20 pacientů se schizofrenií a zdraví jedinci, dysregulace miRNA-34a byla nalezena posmrtně i v amygdale [94]. V ostatních 7 studiích byla dysregulace miRNA-34a nalezena v krvi pacientů konkrétně v plazmě, v séru a v periferních krevních buňkách [95]. Změna v miRNA-34a byla nalezena i ve studii, která zahrnovala jedince trpící velkou depresivní poruchou a bipolární poruchou. Oproti zdravým jedincům byla regulace zvýšená v oblasti přední cingulární kůry a také v mononukleárních buňkách periferní krve. V budoucnu by miRNA-34a mohla sloužit jako periferní biomarker. U velké depresivní poruchy byly u miR-34a určeny jako potenciální cíle tři geny NCOA1, NCOA2 a PDE4B. Transkripční aktivitu glukokortikoidního receptoru ovlivňuje NCOA1 a NCOA2. PDE4B má za cíl regulovat signalizaci cyklického adenosinmonofosfátu. Výzkumníci si myslí, že miRNA-34a může ovlivnit patogenezi velké deprese pomocí regulace exprese PDE4B a NCOA1 [93].

Nekódující miRNA-134 napomáhá s procesy neurogeneze a adaptací synapsí. Nedávná studie se zabývala použitím miR-134 jako potenciálního biomarkeru velké depresivní poruchy. Byla změřena hladina miRNA-134 ve vzorcích plazmy u zvířecích modelů, potkanů trpících depresí nebo vystavených nepředvídatelnému mírnému stresu. Studie byla následně rozšířena o skupinu tvořící 100 pacientů s velkou depresivní poruchou, o 50 jedinců s bipolární poruchou, 50 jedinců trpících schizofrenií a k tomu bylo pro kontrolu zařazeno 100 zdravých jedinců. Výsledky výzkumu odhalily významně nižší plazmatickou koncentraci u jedinců s velkou depresivní poruchou. Tato nižší koncentrace umožnila rozlišit pacienty s velkou depresivní poruchou od zdravých kontrol a stejně tak i od pacientů s bipolární poruchou a se schizofrenií. Výsledek ze zvířecího modelu potvrdil snížení miRNA-134 [84].

lncRNA má vliv na transkripci mRNA a strukturu chromatinu v jádře buněk. V cytoplazmě se podílí na posttranskripční modifikaci mRNA a na posttranslační modifikaci proteinů. lncRNA mají potenciál ve zrání oligodendrocytů a jako regulátory buněčných linií neuronů. Ve vzorcích mozků od nemocných a zdravých jedinců pomocí jednobuněčného

sekvenování RNA byla nalezena odlišná exprese lncRNA. Změny v hladinách lncRNA v mozku a krvi jedinců může souviset s brzkým nástupem onemocnění. Další komplexní analýza odhalila v oblasti amygdaly 250 odlišných expresí lncRNA mezi pacienty se schizofrenií a zdravými kontrolami. lncRNA přispívají ke vzniku schizofrenie svým zapojením i do alternativního sestřihu ve specifických rizikových lokusech schizofrenie, jedná se například o gen ERBB4 anebo DISC1. To může způsobit sníženou neuronální funkci a narušit vývoj synapsí [90]. Jedna lncRNA dokáže dokonce mapovat gen pro neurogranin [90]. U pacientů v této kódující oblasti byla zachycena vyšší exprese. Neurogranin hraje roli ve funkci hipokampu a přední cingulární kůry. Změny v jejich funkci by mohly přispět k vývoji neurokognitivních deficitů. U bipolární poruchy v porovnání se zdravými jedinci byla objevena snížená regulace u lncRNA. Jedná se o druh CCAT2, TUG1 a PANDAR. Jejich hlavní funkcí je reagovat na poškození DNA a snižovat apoptózu buněk [82]. Při studiích lncRNA velké depresivní poruchy bylo zjištěno, že 60 % z 364 lncRNA, které byly exprimovány v cingulární kůře zdravých jedinců, se lišily od hladin pacientů. Pomocí sekvenování celého genomu nedávná studie zjistila, že u pacientů se lncRNA liší o 30 % od kontrolní populace. Nejvíce se u pacientů lišily hladiny leukocytů periferní krve u pěti lncRNA oproti zdravým jedincům. Vyšší hladiny exprese měly lncRNA PCAT1, PCAT29 a naopak lncRNA – RMRP mělo hladinu nižší [87].

Ve výzkumu neuronů byla identifikována circRNA, která se nazývá Cdr1as. Jedná se o hlavní regulátor vybraných miRNA. Další studie objevily, že circRNA Cdr1as je schopná působit např. na miRNA-7 nebo miRNA-671. Molekulární mechanismy circRNA Cdr1as nejsou dosud známé a vyžadují další zkoumání. V následné studii delece Cdr1as se významně zvýšila hladiny miRNA-7 a snížila hladiny miRNA-671, to je důkazem interakce circRNA s miRNA. Tyto interakce jsou spojeny s normální funkcí mozku u myší, protože odstranění Cdr1as z genomu způsobilo poškození senzomotorické činnosti. Toto je jeden z důkazů, že circRNA se mohou stát novými hráči v transkripční, post-transkripční a translační regulaci genů. Bohužel jejich přínos pro lidské zdraví a nemoci není dosud jasný a čeká na další objasnění [96].

## **5.4 Epigenetická terapie**

Schizofrenie, bipolární porucha a velká depresivní porucha jsou komplexní, heterogenní onemocnění. Studie naznačují, že pochopení epigenetických mechanismů v jejich vývoji může pomoci objasnit léčebné odpovědi a nežádoucí účinky související s léky na duševní onemocnění. Novou oblastí vědy je farmakoepigenomika, která se zabývá vlivem epigenetických mechanismů na odpověď a účinky léčiv, které mohou mít vliv na epigenetický aparát. Je důležité identifikovat farmakoepigenetické biomarkery, které mohou zlepšit

terapeutické strategie zaměřené na epigenom. Klinické studie na myších modelech u všech třech onemocnění podporují hypotézu, že farmakologie může uplatnit své terapeutické účinky ovlivněním aktivity epigenomu [97].

Pochopení epigenetických změn spojených s duševními onemocněními jsou důležité k nalezení nových možností léčby. Nová fakta z preklinických a humánních studií dokazují klíčovou roli epigenetických mechanismů. Výzkumníci začínají objevovat nové sloučeniny, které mění epigenom. Jedná se například o inhibitory HDAC, pro získání lepší rovnováhy u histonů. Mezi inhibitory patří například valproát anebo trichostatin A. Ke změně v methyloaci by mohly pomoci inhibitory DNMT například zebularin, 5-azacytidin. Další nadějnou terapií jsou donory methylu v podobě kyseliny listové, S-adenosylmethioninu (SAM-e), L – methylfolátu (LMF). Z pohledu medicíny existuje naděje u pacientů, kteří jsou rezistentní vůči současné farmakologické léčbě. Bohužel výsledky dlouhodobých terapií a vedlejší účinky nejsou dosud objasněny. Je zapotřebí provést více klinických studií, aby se mohly najít potenciální terapeutické účinky [97].

## 6. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo vysvětlit co znamená termín epigenetika a charakterizovat mechanismy, kterými se zabývá. Z duševních onemocnění byla podrobně popsána schizofrenie, bipolární afektivní porucha a velká depresivní porucha. Všechny tři onemocnění jsou multifaktoriální a jak se ukázalo v jejich vzniku a rozvoji hraje roli i epigenetika a stresové prostředí. Epigenetické mechanismy mají vliv na genovou expresi u genů, které zajišťují správnou funkci neuronů, receptorů, neurotransmiterů a působí na funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Nesprávným působením faktorů prostředí na epigenetických mechanismy dochází k patologickým změnám. Ty působí na aktivitu transkripce anebo translace, která vede ke zvýšení nebo snížení účinků genové exprese. Tím dochází k nesprávné funkci daných genů nebo dokonce k jejich inaktivaci.

Výzkumy u pacientů, kteří trpí duševním onemocněním nejsou jednoduché a mohou se provádět pouze s krví nebo posmrtně na mozkové tkáni. Přesto zájem o epigenetiku v posledních letech vzrostl. Bohužel výzkumy jsou teprve na začátku a je nutné provést více klinických studií. V budoucnosti by epigenetické změny mohly lékařům pomoci identifikovat duševní onemocnění pomocí krevních biomarkerů a epigenetická terapie představuje nový terapeutický cíl a naději pro pacienty, kteří jsou rezistentní vůči současné farmakologické léčbě.

## Přehled citované literatury

- [1] VYSKOT, Boris. Epigenetika. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2010. ISBN 978-802-4425-344.
- [2] Duševní onemocnění. Online. In: Národní zdravotnický informační portál. 2024. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/340>. [cit. 2024-03-24].
- [3] YAMUNADEVI, Andamuthu; PRATIBHA, Ramani; RAJMOHAN, Muthusamy; MAHENDRAPERUMAL, Sengottaiyan a GANAPATHY, Nalliappan. Basics of Epigenetics and Role of Epigenetics in Diabetic Complications. Online. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 2021, roč. 13, č. 1, s. 336-343. ISSN 0976-4879. Dostupné z: [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_771\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_771_20). [cit. 2024-03-24].
- [4] BRODY, PH.D., Lawrence. GENE EXPRESSION. Online. In: National Human Genome Research Institute. 2024. Dostupné z: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Gene-Expression>. [cit. 2024-04-24].
- [5] UNG, Choong Yong; CORREIA, Cristina; BILLADEAU, Daniel Denis; ZHU, Shizhen a LI, Hu. Manifold epigenetics: A conceptual model that guides engineering strategies to improve whole-body regenerative health. Online. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2023, roč. 11, č. 2023. ISSN 2296-634X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1122422>. [cit. 2024-03-24].
- [6] DEICHMANN, Ute. Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. Online. Developmental Biology. 2016, roč. 416, č. 1, s. 249-254. ISSN 00121606. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.06.005>. [cit. 2024-03-24].
- [7] FARSETTI, Antonella; ILLI, Barbara a GAETANO, Carlo. How epigenetics impacts on human diseases. Online. European Journal of Internal Medicine. 2023, roč. 2023, č. 114, s. 15-22. ISSN 09536205. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.05.036>. [cit. 2024-03-24].
- [8] HERNÁNDEZ-OLIVERAS, Andrés a ZARAIN-HERZBERG, Angel. The role of Ca<sup>2+</sup> – signaling in the regulation of epigenetic mechanisms. Online. Cell Calcium. 2024, roč. 2024, č. 117, article 102836. ISSN 01434160. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2023.102836>. [cit. 2024-03-25].

- [9] PARK, Jisu; LEE, Kyubin; KIM, Kyunghwan a YI, Sun-Ju. The role of histone modifications: from neurodevelopment to neurodiseases. Online. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022, roč. 7, č. 1. ISSN 2059-3635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01078-9>. [cit. 2024-03-25].
- [10] TIBBEN, Bailey M. a ROTHBART, Scott B. Mechanisms of DNA Methylation Regulatory Function and Crosstalk with Histone Lysine Methylation. Online. *Journal of Molecular Biology*. 2024, roč. 436, č. 7, article 168394. ISSN 00222836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2023.168394>. [cit. 2024-03-25].
- [11] JIN, Zelin a LIU, Yun. DNA methylation in human diseases. Online. *Genes & Diseases*. 2018, roč. 5, č. 1, s. 1-8. ISSN 23523042. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.01.002>. [cit. 2024-03-25].
- [12] MOORE, Lisa D; LE, Thuc a FAN, Guoping. DNA Methylation and Its Basic Function. Online. *Neuropsychopharmacology*. 2013, roč. 38, č. 1, s. 23-38. ISSN 0893-133X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>. [cit. 2024-03-25].
- [13] GHAZI, Terisha; ARUMUGAM, Thilona; FOOLCHAND, Ashmika a CHUTURGOON, Anil A. The Impact of Natural Dietary Compounds and Food-Borne Mycotoxins on DNA Methylation and Cancer. Online. *Cells*. 2020, roč. 9, č. 9. ISSN 2073-4409. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cells9092004>. [cit. 2024-03-25].
- [14] SANTANA, Dalileia Aparecida; SMITH, Marilia de Arruda Cardoso a CHEN, Elizabeth Suchi. Histone Modifications in Alzheimer's Disease. Online. *Genes*. 2023, roč. 14, č. 2. ISSN 2073-4425. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/genes14020347>. [cit. 2024-03-25].
- [15] WU, Yingying; WANG, Ruike; LIU, Rundong; BA, Yue a HUANG, Hui. The Roles of Histone Modifications in Metal-Induced Neurological Disorders. Online. *Biological Trace Element Research*. 2023, roč. 201, č. 1, s. 31-40. ISSN 0163-4984. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03134-5>. [cit. 2024-03-25].
- [16] WU, Yan-Lin; LIN, Zheng-Jun; LI, Chang-Chun; LIN, Xiao; SHAN, Su-Kang et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. Online. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023, roč. 8, č. 1. ISSN 2059-3635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01333-7>. [cit. 2024-03-25].



- [17] OZAIR, Ahmad; BHAT, Vivek; ALISCH, Reid S.; KHOSLA, Atulya A.; KOTECHA, Rupesh R. et al. DNA Methylation and Histone Modification in Low-Grade Gliomas: Current Understanding and Potential Clinical Targets. Online. *Cancers*. 2023, roč. 15, č. 4, s. 1342. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cancers15041342>. [cit. 2024-03-25].
- [18] SHI, Yuncong; ZHANG, Huanji; HUANG, Suli; YIN, Li; WANG, Feng et al. Epigenetic regulation in cardiovascular disease: mechanisms and advances in clinical trials. Online. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022, roč. 7, č. 1, article 200. ISSN 2059-3635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01055-2>. [cit. 2024-03-25].
- [19] KUMAR, Subhasree; GONZALEZ, Edward A.; RAMESHWAR, Pranela a ETCHEGARAY, Jean-Pierre. Non-Coding RNAs as Mediators of Epigenetic Changes in Malignancies. Online. *Cancers*. 2020, roč. 12, č. 12, article 3657. ISSN 2072-6694. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cancers12123657>. [cit. 2024-03-25].
- [20] NIE; LI; ZHANG a LIU. Roles of Non-Coding RNAs in Normal Human Brain Development, Brain Tumor, and Neuropsychiatric Disorders. Online. *Non-Coding RNA*. 2019, roč. 5, č. 2, article 36. ISSN 2311-553X. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/ncrna5020036>. [cit. 2024-03-25].
- [21] ROY, Bhaskar; YOSHINO, Yuta; ALLEN, Lauren; PRALL, Kevin; SCHELL, Grant et al. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. Online. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2020, roč. 24, č. 3, s. 279-298. ISSN 1177-1062. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00464-9>. [cit. 2024-03-25].
- [22] PANNI, Simona; LOVERING, Ruth C.; PORRAS, Pablo a ORCHARD, Sandra. Non-coding RNA regulatory networks. Online. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2020, roč. 1863, č. 6, article 194417. ISSN 18749399. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2019.194417>. [cit. 2024-03-25].
- [23] LIU, Ying; DING, Wei; YU, Wanpeng; ZHANG, Yuan; AO, Xiang et al. Long non-coding RNAs: Biogenesis, functions, and clinical significance in gastric cancer. Online. *Molecular Therapy - Oncolytics*. 2021, roč. 23, č. 1, s. 458-476. ISSN 23727705. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.11.005>. [cit. 2024-03-25].

- [24] XING, Ce; SUN, Shou-gang; YUE, Zhi-Quan a BAI, Feng. Role of lncRNA LUCAT1 in cancer. Online. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, roč. 134, č. 2, article 111158. ISSN 07533322. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111158>. [cit. 2024-03-25].
- [25] MISIR, Sema; WU, Nan a YANG, Burton B. Specific expression and functions of circular RNAs. Online. *Cell death & differentiation*. 2022, roč. 29, č. 3, s. 481-491. ISSN 1350-9047. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00948-7>. [cit. 2024-03-25].
- [26] LIU, Xiang; ZHANG, Yu; ZHOU, Shurong; DAIN, Lauren; MEI, Lei et al. Circular RNA: An emerging frontier in RNA therapeutic targets, RNA therapeutics, and mRNA vaccines. Online. *Journal of Controlled Release*. 2022, roč. 348, č. 8, s. 84-94. ISSN 01683659. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.043>. [cit. 2024-03-25].
- [27] KHANIPOUYANI, F.; AKRAMI, H. a FATTAHI, M. R. Circular RNAs as important players in human gastric cancer. Online. *Clinical and Translational Oncology*. 2021, roč. 23, č. 1, s. 10-21. ISSN 1699-048X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02419-2>. [cit. 2024-03-25].
- [28] Schizophrenia. Online. In: World Health Organization. Ženeva, Švýcarsko: WHO, 2022. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>. [cit. 2024-03-29].
- [29] Schizofrenie: co to je? Online. In: Národní zdravotnický informační portál. 2023. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/715-schizofrenie-zakladni-informace>. [cit. 2023-03-29].
- [30] Dina Cagliostro, PhD. Paranoid schizophrenia. Online. In: *Psychom. USA: HealthCentral*, 2023. Dostupné z: <https://www.psychom.net/paranoid-schizophrenia>. [cit. 2024-03-29].
- [31] Types of schizophrenia. Online. In: *Mental Health UK*. 2023. Dostupné z: <https://mentalhealth-uk.org/help-and-information/conditions/schizophrenia/types-of-schizophrenia/>. [cit. 2024-03-29].
- [32] TARIQ, Maryam; AFRIDI, Muhammad Iqbal; SALEEM, Dua a PIRZADA, Sarmad. Catatonic Schizophrenia: Cases with Possible Genetic Predisposition. Online. *Cures Journal of medical science*. 2019, roč. 11, č. 4, s. e4525. ISSN 2168-8184. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.4525>. [cit. 2024-03-31].

- [33] Katatonní schizofrenie. Online. In: Národní zdravotnický informační portál. Praha, 2023. ISSN 2695-0340. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/516>. [cit. 2024-03-31].
- [34] What is Schizophrenia? Online. In: American psychiatric association. 800 Maine Avenue, SW, Suite 900, Washington, DC 20024: American psychiatric association, 2023. Dostupné z: <https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia>. [cit. 2024-03-31].
- [35] Schizophrenia. Online. In: National Institute of Mental Health. 2023. Dostupné z: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia>. [cit. 2024-03-31].
- [36] CORRELL, Christoph U a SCHOOLER, Nina R. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. Online. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020, roč. 16, č. 2020, s. 519-534. ISSN 1178-2021. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>. [cit. 2024-03-31].
- [37] Kognitivní funkce. Online. In: Národní zdravotnický informační portál. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2023. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/182>. [cit. 2024-03-31].
- [38] FIŠAR, Zdeněk. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia. Online. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2023, roč. 120, č. 1., article 110626. ISSN 02785846. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110626>. [cit. 2024-03-31].
- [39] ZHANG, Kexuan; LIAO, Panlin; WEN, Jin a HU, Zhonghua. Synaptic plasticity in schizophrenia pathophysiology. Online. *IBRO Neuroscience Reports*. 2023, roč. 14, č. 6., s. 244-252. ISSN 26672421. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.01.008>. [cit. 2024-03-31].
- [40] SALOMAN, Laurie. Is Schizophrenia Genetic? Online. In: *Psycom*. 2023. Dostupné z: <https://www.psycom.net/schizophrenia/schizophrenia-signs-causes/is-schizophrenia-genetic#inheriting-schizophrenia>. [cit. 2024-03-31].
- [41] MAČKOWIAK, Marzena. Epigenetic Targets in Schizophrenia Development and Therapy. Online. *Brain Sciences*. 2023, roč. 13, č. 3. ISSN 2076-3425. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/brainsci13030426>. [cit. 2024-03-31].
- [42] Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Online. *Nature*. 2014, roč. 511, č. 7510, s. 421-427. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature13595>. [cit. 2024-03-31].

- [43] SRIVASTAV, Sunil; CUI, Xiaoying; VARELA, Roger Bitencourt; KESBY, James P. a EYLES, Darryl. Increasing dopamine synthesis in nigrostriatal circuits increases phasic dopamine release and alters dorsal striatal connectivity: implications for schizophrenia. Online. Schizophrenia. 2023, roč. 9, č. 1, article 69. ISSN 2754-6993. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00397-2>. [cit. 2024-03-31].
- [44] Tell Me All I Need to Know About Schizophrenia. Online. In: Psycom. 2024. Dostupné z: <https://www.psycom.net/schizophrenia>. [cit. 2024-03-31].
- [45] GESUNDHEIT.GV.AT. Schizofrenie: diagnóza a léčba. Online. In: Národní zdravotnický informační portál. 2023. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/716-schizofrenie-diagnoza-a-lecba>. [cit. 2024-03-31].
- [46] WINCHESTER, Catherine L.; PRATT, Judith A. a MORRIS, Brian J. Risk genes for schizophrenia: Translational opportunities for drug discovery. Online. Pharmacology & Therapeutics. 2014, roč. 143, č. 1, s. 34-50. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.003>. [cit. 2024-03-31].
- [47] Bipolar disorder. Online. In: SANE. 2022. Dostupné z: [sane.org/information-and-resources/facts-and-guides/bipolar-disorder?highlight=WyJiaXBvbGFyIiwYmlwb2xhcicuIiwYmlwb2xhcictIiwJ2JpcG9sYXliLCJkaXNvcnRlciIsImRpc29yZGVyJyIsImRpc29yZGVyJy4iLCJkaXNvcnRlcicsIiwYmlwb2xhciBkaXNvcnRlciJd](https://sane.org/information-and-resources/facts-and-guides/bipolar-disorder?highlight=WyJiaXBvbGFyIiwYmlwb2xhcicuIiwYmlwb2xhcictIiwJ2JpcG9sYXliLCJkaXNvcnRlciIsImRpc29yZGVyJyIsImRpc29yZGVyJy4iLCJkaXNvcnRlcicsIiwYmlwb2xhciBkaXNvcnRlciJd). [cit. 2024-03-31].
- [48] Nový systém pomůže lidem s bipolární afektivní poruchou lépe pochopit a zvládat jejich nemoc. Začalo pilotní testování. Online. In: Národní ústav duševního zdraví. 2022. Dostupné z: <https://www.nudz.cz/pro-media/tiskove-zpravy/novy-system-pomuze-lidem-s-bipolarni-afektivni-poruchou-lepe-pochopit-a-zvladat-jejich-nemoc-zacalo-pilotni-testovani>. [cit. 2024-03-31].
- [49] Bipolar disorder. Online. In: MAYO CLINIC. 2024. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bipolar-disorder/symptoms-causes/syc-20355955>. [cit. 2024-04-01].
- [50] Tell Me All I Need to Know About Bipolar Disorder. Online. In: Psycom. 2024. Dostupné z: <https://www.psycom.net/bipolar-disorder>. [cit. 2024-04-01].
- [51] Bipolar disorder. Online. In: Healthdirect. 2024. Dostupné z: <https://www.healthdirect.gov.au/bipolar-disorder#prevented>. [cit. 2024-04-01].

- [52] Bipolar Disorder Causes. Online. In: Psycom. 2024. Dostupné z: <https://www.psycom.net/bipolar-disorder-causes>. [cit. 2024-04-01].
- [53] KERNER, Berit. Genetics of bipolar disorder. Online. The Application of Clinical Genetics. 2014, roč. 14, č. 7, s. 33-42. ISSN 1178-704X. Dostupné z: <https://doi.org/10.2147/TACG.S39297>. [cit. 2024-04-01].
- [54] GOETZ, Michal. BIPOLÁRNÍ PORUCHA A RIZIKO PRO POTOMKY. CO UDĚLAT PRO JEHO ZMÍRNĚNÍ? Online. Vesmír. 2014, roč. 2014, č. 10. ISSN 1214-4029. Dostupné z: <https://vesmir.cz/cz/on-line-clanky/2014/10/bipolarni-porucha-riziko-pro-potomky-co-udelat-pro-jeho-zmirneni.html>. [cit. 2024-04-01].
- [55] PREUSS, Ulrich W.; SCHAEFER, Martin; BORN, Christoph a GRUNZE, Heinz. Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. Online. Medicina. 2021, roč. 57, č. 11, article 1256. ISSN 1648-9144. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>. [cit. 2024-04-01].
- [56] Bipolar Disorder. Online. In: Cleveland Clinic. 2024. Dostupné z: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/9294-bipolar-disorder>. [cit. 2024-04-01].
- [57] Causes – Bipolar disorder. Online. In: NHS. 2024. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/bipolar-disorder/causes/>. [cit. 2024-04-01].
- [58] PHILLIPS, ML. Building a neurobiological framework to elucidate neural mechanisms, aid early risk detection, and develop new treatments for Bipolar Disorder. Online. Psychiatry Research. 2023, roč. 329, č. 11, article 115521. ISSN 01651781. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115521>. [cit. 2024-04-01].
- [59] Bipolární porucha: příznaky a diagnóza. Online. In: Národní zdravotnický informační portál. 2023. <https://www.nzip.cz/clanek/689-bipolarni-porucha-priznaky-a-diagnoza>. Dostupné z: [cit. 2024-04-01].
- [60] What Are Bipolar Disorders? Online. In: American psychiatric association. 2024. Dostupné z: <https://www.psychiatry.org/patients-families/bipolar-disorders/what-are-bipolar-disorders>. [cit. 2024-04-01].
- [61] Depresivní porucha (deprese). Online. In: Světová zdravotnická organizace. 2024. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. [cit. 2024-04-03].

- [62] AIT TAYEB, Abd El Kader; POINSIGNON, Vianney; CHAPPELL, Kenneth; BOULIGAND, Jérôme; BECQUEMONT, Laurent a kol. Velká depresivní porucha a oxidační stres: Přehled periferních a genetických biomarkerů podle klinických charakteristik a stádií onemocnění. Online. *Antioxidanty*. 2023, roč. 12, č. 4. ISSN 2076-3921. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/antiox12040942>. [cit. 2024-04-03].
- [63] CHRISTMAN, Elizabeth. *Nursing: Mental Health and Community Concepts*. Online. Chippewa Valley Technical College, 2022. ISBN 9781734914177. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590040/>. [cit. 2024-04-03].
- [64] JUPE, T.; GIANNOPOULOS, I.; ZENELAJ, B. a MYSLIMI, E. Treatment of Seasonal Affective Disorder. The efficacy of Light therapy. Online. *European Psychiatry*. 2024, roč. 66, č. 1, s. 604-605. Dostupné z: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.1262>. [cit. 2024-04-03].
- [65] VALDES, Elise G.; SPARKMAN, Lora; AAMAR, Rola; STEINER, Leigh; GORMAN, Jack M. et al. Improving maternal mental health: assessing the extent of screening and training about peripartum depression. Online. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023, roč. 36, č. 1. ISSN 1476-7058. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2155042>. [cit. 2024-04-03].
- [66] Epidemiology, Etiology and Intervention Strategies for Peri-Partum Depression in Mothers. Online. *Journal of Clinical Medicine*. 2023, roč. 12, č. 18. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/jcm12185822>. [cit. 2024-04-03].
- [67] GILI, Margalida; ROCA, Miquel; ARMENGOL, Silvia; ASENSIO, David; GARCIA-CAMPAYO, Javier et al. Clinical Patterns and Treatment Outcome in Patients with Melancholic, Atypical and Non-Melancholic Depressions. Online. *PLoS ONE*. 2012, roč. 7, č. 10. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048200>. [cit. 2024-04-03].
- [68] DUBOVSKY, Steven L.; GHOSH, Biswarup M.; SEROTTE, Jordan C. a CRANWELL, Victoria. Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment. Online. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2021, roč. 90, č. 3, s. 160-177. ISSN 0033-3190. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000511348>. [cit. 2024-04-03].

- [69] HU, Li-Yu. Psychological aspects and psychotherapy for TRD. Online. Treatment-Resistant Depression Part A. Progress in Brain Research. 2023, roč. 278, č. 1, s. 169-176. ISBN 9780323957786. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2023.03.001>. [cit. 2024-04-03].
- [70] BUIJSSEN, Huub. Deprese – jak pomoci a neztratit sám sebe Průvodce pro rodinu a přátele. Online. Praha 2021: Grada, 2021. ISBN 978-80-271-4218-7. Dostupné z: <https://www.bookport.cz/e-kniha/deprese-jak-pomoci-a-neztratit-sam-sebe-1523107/>. [paywall] [cit. 2024-04-03].
- [71] GELENBERG, MUDR, Alan. Depression What is depression? Online. In: American psychiatric association. 2023. Dostupné z: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>. [cit. 2024-04-03].
- [72] FRIES, Gabriel R.; SALDANA, Valeria A.; FINNSTEIN, Johannes a REIN, Theo. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. Online. Molecular Psychiatry. 2024, roč. 28, č. 1, s. 284-297. ISSN 1359-4184. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01806-1>. [cit. 2024-04-03].
- [73] SHADRINA, Maria; BONDARENKO, Elena A. a SLOMINSKY, Petr A. Genetics Factors in Major Depression Disease. Online. Frontiers in Psychiatry. 2018, roč. 9, č. 1. ISSN 1664-0640. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>. [cit. 2024-04-03].
- [74] SINGH, Priyanka; SRIVASTAVA, Ankit; GUIN, Debleena; THAKRAN, Sarita; YADAV, Jyoti et al. Genetic Landscape of Major Depressive Disorder: Assessment of Potential Diagnostic and Antidepressant Response Markers. Online. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2023, roč. 26, č. 10, s. 692-738. ISSN 1461-1457. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad001>. [cit. 2024-04-03].
- [75] KAMRAN, Muhammad; BIBI, Farhana; UR. REHMAN, Asim. a MORRIS, Derek W. Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings. Online. Genes. 2022, roč. 13, č. 4. ISSN 2073-4425. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/genes13040646>. [cit. 2024-04-03].

- [76] CAVALERI, Daniele; MORETTI, Federico; BARTOCCHETTI, Alessandra; MAURO, Stefano; CROCAMO, Cristina et al. The role of BDNF in major depressive disorder, related clinical features, and antidepressant treatment: Insight from meta-analyses. Online. 2023, roč. 149. ISSN 01497634. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105159>. [cit. 2024-04-03].
- [77] GARTLEHNER, Gerald; DOBRESCU, Andreea; CHAPMAN, Andrea; TOROMANOVA, Ana; EMPRECHTINGER, Robert et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis for a Clinical Guideline by the American College of Physicians. Online. *Annals of Internal Medicine*. 2023, roč. 176, č. 2, s. 196-211. ISSN 0003-4819. Dostupné z: <https://doi.org/10.7326/M22-1845>. [cit. 2024-04-03].
- [78] TENENBAUM, Sylvie. Deprese, odkaz předků: transgenerační přenos. Přeložil Hana HOLUBKOVÁ. *Spektrum*. Praha: Portál, 2018. ISBN 978-80-262-1301-7.
- [79] REN, Li. The mechanistic basis for the rapid antidepressant-like effects of ketamine: From neural circuits to molecular pathways. Online. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024, roč. 129, č. 2, article 110910. ISSN 02785846. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110910>. [cit. 2024-04-03].
- [80] COSTELLO, Allison; LINNING-DUFFY, Katrina; VANDENBROOK, Carleigh; LONSTEIN, Joseph S. a YAN, Lily. Effects of bright light therapy on neuroinflammatory and neuroplasticity markers in a diurnal rodent model of Seasonal Affective Disorder. Online. *Annals of Medicine*. 2023, roč. 55, č. 2. ISSN 0785-3890. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2249015>. [cit. 2024-04-03].
- [81] DENG, Zhi-De; ROBINS, Pei L.; REGENOLD, William; ROHDE, Paul; DANNHAUER, Moritz et al. How electroconvulsive therapy works in the treatment of depression: is it the seizure, the electricity, or both? Online. *Neuropsychopharmacology*. 2024, roč. 49, č. 1, s. 150-162. ISSN 0893-133X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01677-2>. [cit. 2024-04-03].



- [82] GÜREL, Çevik; KUŞÇU, Gökçe Ceren; YAVAŞOĞLU, Altuğ a BIRAY AVCI, Çığır. The clues in solving the mystery of major psychosis: The epigenetic basis of schizophrenia and bipolar disorder. Online. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020, roč. 113, č. 6, s. 51-61. ISSN 01497634. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.03.005>. [cit. 2024-04-07].
- [83] MOHAMMADI, Amir Hossein; KARIMIAN, Mohammad; MIRZAEI, Hamed a MILAJERDI, Alireza. Epigenetic modifications and obsessive–compulsive disorder: what do we know? Online. *Brain Structure and Function*. 2023, roč. 228, č. 5, s. 1295-1305. ISSN 1863-2661. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00429-023-02649-4>. [cit. 2024-04-07].
- [84] COLITĂ, Cezar-Ivan; UDRISTOIU, Ion; ANCUTA, Diana-Larisa; HERMANN, Dirk M; COLITA, Daniela et al. Epigenetics of Ageing and Psychiatric Disorders. Online. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2024, roč. 23, č. 1, s. 13. ISSN 0219-6352. Dostupné z: <https://doi.org/10.31083/j.jin2301013>. [cit. 2024-04-07].
- [85] DNA Methylation and Bipolar Disorder. Online. *Journal of Psychiatry and Brain Science*. 2023, roč. 2023, č. 8. ISSN 2398385X. Dostupné z: <https://doi.org/10.20900/jpbs.20230012>. [cit. 2024-04-07].
- [86] MAGWAI, Thabo; SHANGASE, Khanyiso Bright; OGINGA, Fredrick Otieno; CHILIZA, Bonginkosi; MPOFANA, Thabisile et al. DNA Methylation and Schizophrenia: Current Literature and Future Perspective. Online. *Cells*. 2021, roč. 10, č. 11. ISSN 2073-4409. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cells10112890>. [cit. 2024-04-07].
- [87] YUAN, Minlan; YANG, Biao; ROTHSCILD, Gerson; MANN, J. John; SANFORD, Larry D. et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. Online. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023, roč. 8, č. 1. ISSN 2059-3635. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01519-z>. [cit. 2024-04-07].
- [88] KHAVARI, Behnaz a CAIRNS, Murray J. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. Online. *Cells*. 2020, roč. 9, č. 8. ISSN 2073-4409. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cells9081837>. [cit. 2024-04-07].

- [89] WU, Man-Si; LI, Xiao-Juan; LIU, Chen-Yue; XU, Qiuyue; HUANG, Jun-Qing et al. Effects of Histone Modification in Major Depressive Disorder. Online. *Current Neuropharmacology*. 2022, roč. 20, č. 7, s. 1261-1277. ISSN 1570159X. Dostupné z: <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210922150043>. [cit. 2024-04-07].
- [90] CASEY, Clara; FULLARD, John F. a SLEATOR, Roy D. Unravelling the genetic basis of Schizophrenia. Online. *Gene*. 2024, roč. 902, article 148198. ISSN 03781119. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2024.148198>. [cit. 2024-04-07].
- [91] BILECKI, Wiktor a MAĆKOWIAK, Marzena. Gene Expression and Epigenetic Regulation in the Prefrontal Cortex of Schizophrenia. Online. *Genes*. 2023, roč. 14, č. 2. ISSN 2073-4425. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/genes14020243>. [cit. 2024-04-07].
- [92] CHEN, Hong-Sheng; WANG, Fang a CHEN, Jian-Guo. Epigenetic mechanisms in depression: Implications for pathogenesis and treatment. Online. *Current Opinion in Neurobiology*. 2024, roč. 85, č. 4. ISSN 09594388. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2024.102854>. [cit. 2024-04-07].
- [93] ROY, Bhaskar; YOSHINO, Yuta; ALLEN, Lauren; PRALL, Kevin; SCHELL, Grant et al. Exploiting Circulating MicroRNAs as Biomarkers in Psychiatric Disorders. Online. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2020, roč. 24, č. 3, s. 279-298. ISSN 1177-1062. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s40291-020-00464-9>. [cit. 2024-04-07].
- [94] YOSHINO, Yuta a DWIVEDI, Yogesh. Non-Coding RNAs in Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior. Online. *Frontiers in Psychiatry*. 2020, roč. 11, č. 9. ISSN 1664-0640. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.543893>. [cit. 2024-04-07].
- [95] GROSU, Ștefania-Alexandra; DOBRE, Maria; MILANESI, Elena a HINESCU, Mihail Eugen. Blood-Based MicroRNAs in Psychotic Disorders—A Systematic Review. Online. *Biomedicines*. 2023, roč. 11, č. 9. ISSN 2227-9059. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092536>. [cit. 2024-04-07].
- [96] ZHUO, Chuan-Jun; HOU, Wei-Hong; JIANG, De-Guo; TIAN, Hong-Jun; WANG, Li-Na et al. Circular RNAs in early brain development and their influence and clinical significance in neuropsychiatric disorders. Online. *Neural*

Regeneration Research. 2020, roč. 15, č. 5. ISSN 1673-5374. Dostupné z: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.268969>. [cit. 2024-04-07].

[97] MICALE, Vincenzo; DI BARTOLOMEO, Martina; DI MARTINO, Serena; STARK, Tibor; DELL'OSSO, Bernardo et al. Are the epigenetic changes predictive of therapeutic efficacy for psychiatric disorders? A translational approach towards novel drug targets. Online. 2023, roč. 241. ISSN 01637258. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108279>. [cit. 2024-04-07].