



ΠΡΩΙΜΕΣ ΨΥΧΙΚΕΣ ΑΝΤΙΞΟΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Εμμανουήλ Χ., Πετρίδου Ε.

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιγενετική: το τροποποιημένο αποτέλεσμα εξωγονιδιακών παραγόντων στο **φαινότυπο** ενός γονιδιακού τύπου ή χρωμοσώματος χωρίς αλλαγές στο **γονότυπο** και την αλληλουχία DNA.

Για παράδειγμα: ο **άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ)**, δομικό στοιχείο του συστήματος του στρες, διαμορφώνεται από **πρώιμες εμπειρίες ζωής** μέσω επιγενετικών μηχανισμών και σήμανσης ρυθμιστικών περιοχών γονιδίων με μεθυλίωση DNA.

ΣΤΟΧΟΣ

- Ποιά είναι η επίδραση των πρώιμων αντιξοοτήτων στη μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptor-GR)
- Ειδικότερα: εξόνιο 1₇ σε τρωκτικά και εξόνιο 1_F σε ανθρώπους που εντάσσονται στην ευρύτερη περιοχή σύνδεσης του μεταγραφικού παράγοντα NGFI-A?
- Συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Συστηματική αναζήτηση **PubMed**
 2. Αλγόριθμος: **“glucocorticoid receptor” OR NR3C1) AND (epigenetics OR “DNA methylation”)**
 3. Αποτελέσματα: **192 άρθρα**, επιπρόσθετα άρθρα προέκυψαν από τον έλεγχο βιβλιογραφικών αναφορών επιλέξιμων άρθρων
 4. Κριτήρια εισαγωγής: δημοσίευση στην Αγγλική γλώσσα, 06/2004-07/2014, εξέταση δείγματος DNA από τρωκτικά ή ανθρώπους και σχεδιασμός προοπτικής μελέτης ή μελέτης ασθενών –μαρτύρων
- ➔ **20** μελέτες συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

10 μελέτες σε πειραματόζωα

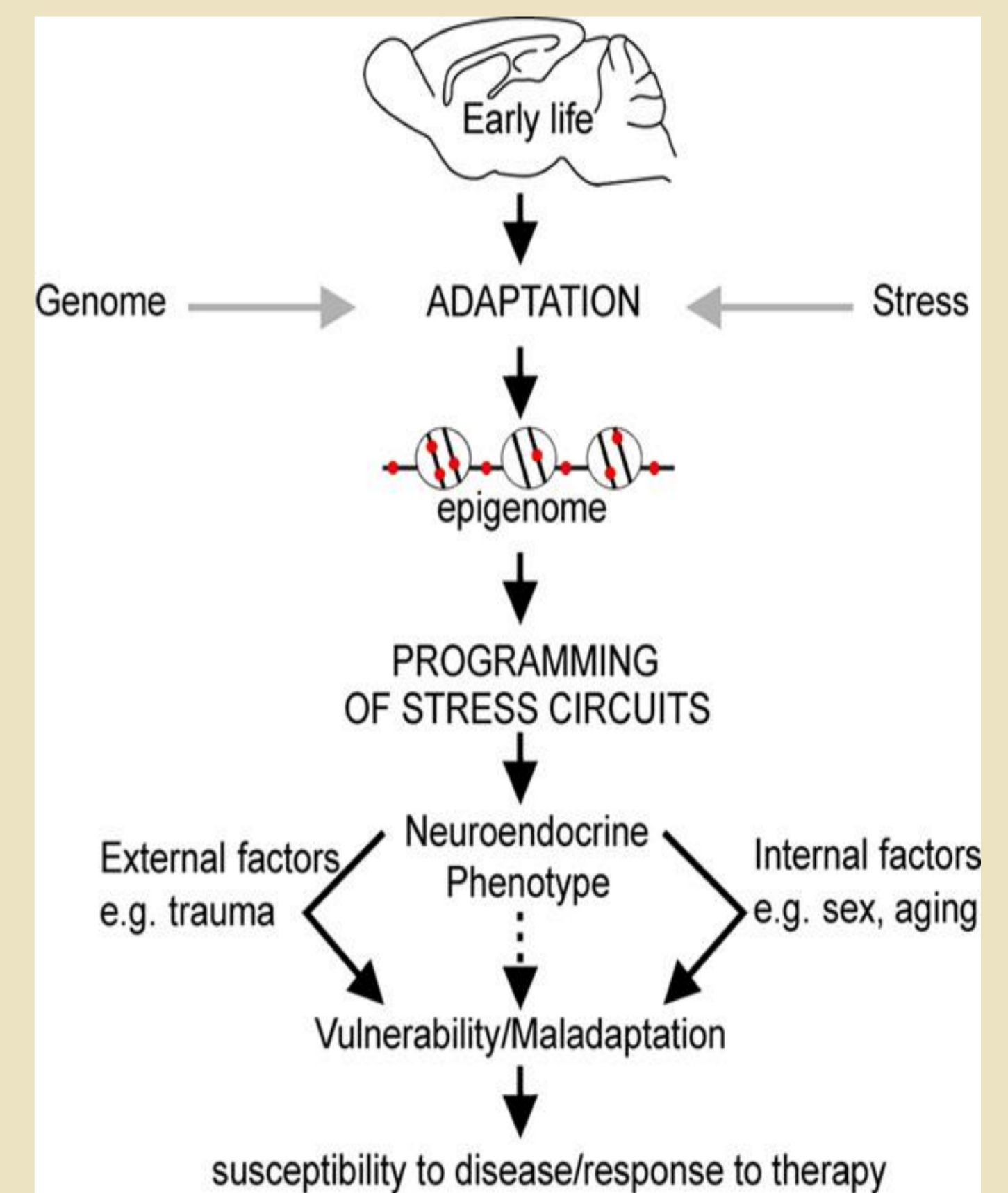
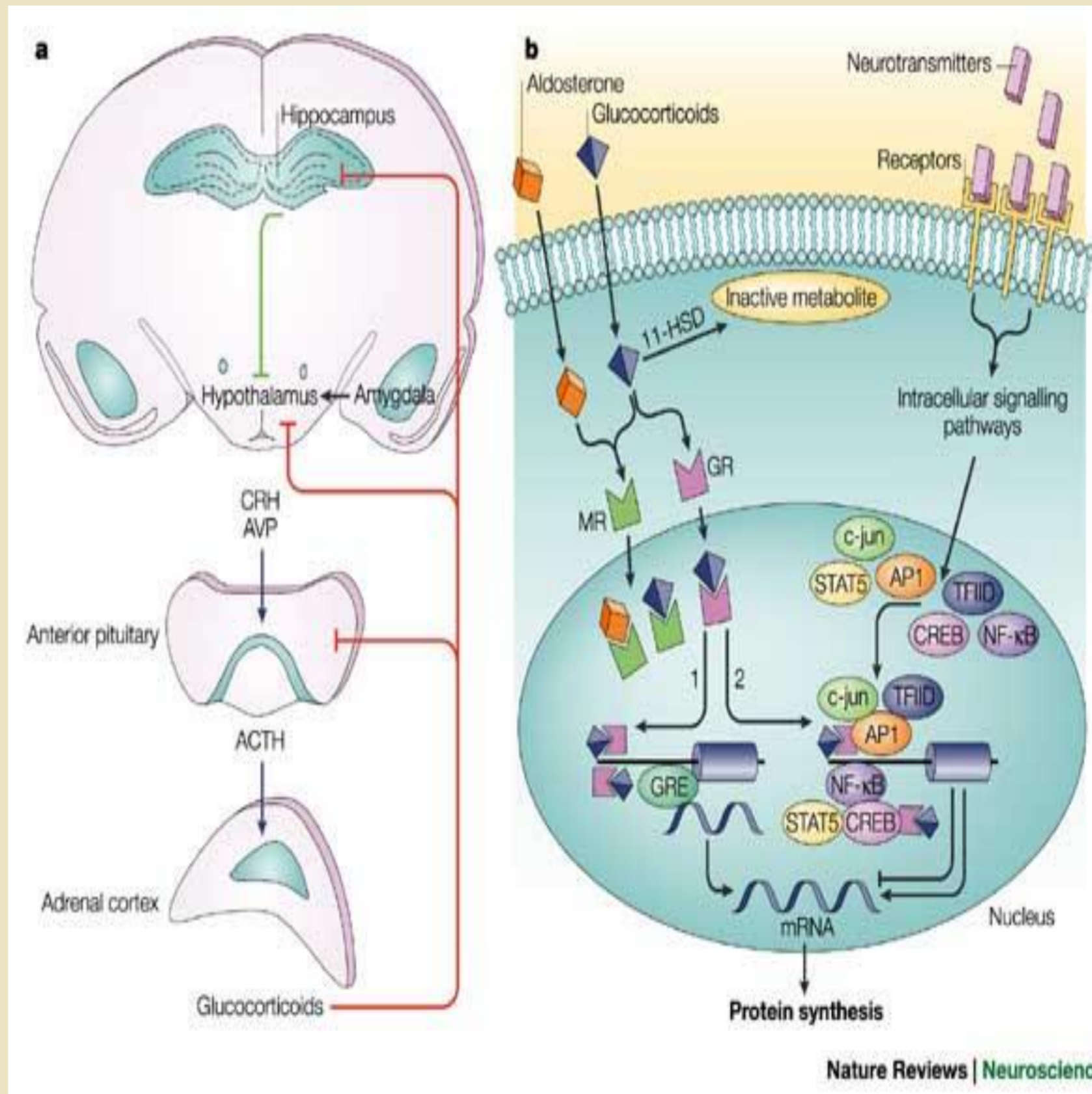
- 6 μελέτες εξέτασαν δείγμα ιστού ιπποκάμπτου, 3 επιπλέον ιστούς (επικλινής πυρήνας, προμετωπιαίος φλοιός, παρεγκεφαλίδα), και 1 δείγμα κοπράνων
- 6 χρησιμοποίησαν μοντέλα αυξημένης ή μειωμένης μητρικής φροντίδας και 4 μοντέλα αποχωρισμού ή μη από τη μητέρα για την εκτίμηση της έκθεσης σε πρώιμες ψυχικές αντιξοότητες
- 6 χρησιμοποίησαν μοντέλα αρουραίων, 4 μοντέλα ποντικών
- Η μέση ηλικία λήψης δείγματος κυμαινόταν από 6 ημερών έως 15 εβδομάδων
- Σε 7/10 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική **αύξηση της μεθυλίωσης του εξονίου 1₇**

10 μελέτες σε ανθρώπους

- 9 εξέτασαν δείγμα περιφερικού αίματος και 1 νεκροτομικό δείγμα ιστού ιπποκάμπτου
- Η έκθεση σε ψυχικές αντιξοότητες ορίστηκε ως σωματική, ψυχική ή σεξουαλική κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία, παραμέληση από τους γονείς και απομάκρυνση από τη γονική μέριμνα
- Η συλλογή δείγματος αφορούσε σε 2 μελέτες παιδιά κάτω των 14 ετών, σε 1 εφήβους 14-18 ετών και σε 7 ενήλικες
- Σε 9/10 μελέτες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική **αύξηση της μεθυλίωσης του εξονίου 1_F**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι πρώιμες εμπειρίες επιδρούν μέσω επιγενετικών μηχανισμών στην έκφραση των GR στον ιππόκαμπο → επηρεάζεται η δυνατότητα τερματισμού της ενεργοποίησης του συστήματος του στρες και κατά επέκταση η μελλοντική ικανότητα προσαρμογής του ατόμου στο στρες.



- Οι επιγενετικές αυτές αλλαγές εμφανίζονται και σε κύτταρα του περιφερικού αίματος → πιθανή αξιοποίηση δειγμάτων περιφερικού αίματος στην αξιολόγηση ψυχοκεντρικών παρεμβάσεων

- Απαραίτητη η διενέργεια προοπτικών μελετών για την παρακολούθηση της σταθερότητας των επιγενετικών αλλαγών

Βιβλιογραφία:

1. Turecki & Meaney. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. Biol Psych, 2014.
2. Daskalakis & Yehuda. Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors. Frontiers in neuroscience, 2014.
3. Hoffmann & Spengler. DNA memories of early social life. Neuroscience, 2014.