

Streszczenie

Wstęp: Wiele dotychczasowych badań wskazuje na istotny wpływ czynników genetycznych i środowiskowych na rozwój zaburzeń ze spectrum schizofrenii. W ostatnich latach coraz więcej badań podkreśla znaczącą rolę interakcji pomiędzy zmiennością genetyczną a doświadczeniem traumatycznych wydarzeń życiowych na rozwój nie tylko schizofrenii, a także na rozwój objawów prodromalnych, takich jak doświadczenia podobne do objawów psychotycznych (ang. *psychotic-like experiences*, PLEs), które mogą występować u osób w stanie ryzyka rozwoju psychozy (ang. *at-risk mental state*, ARMS). Wykazywano wcześniej, że indywidualna podatność na rozwój psychozy i PLEs jest związana z polimorfizmem genu *FKBP5*, kodującego białko wiążące FK-506 (ang. *FK-605 binding protein 5*, *FKBP5*), który jest odpowiedzialny za regulację odpowiedzi na stres związaną z regulacją działania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Stwierdzono również związek pomiędzy poziomem postrzeganego stresu a nasileniem objawów psychotycznych zarówno w schizofrenii, jak i PLEs. Podobnie, stwierdzono związek pomiędzy stylem przywiązania a nasileniem PLEs oraz objawów psychotycznych w schizofrenii.

Cel badania: Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu polimorfizmów genu *FKBP5* na ryzyko rozwoju PLEs w związku z wydarzeniami traumatycznymi doświadczonymi w przeciągu całego życia, a także ocena zależności pomiędzy wybranymi polimorfizmami genu *FKBP5* a stylami przywiązania i poziomem postrzeganego stresu w kontekście rozwoju PLEs.

Materiał i metody: Uczestnikami badania było 535 młodych osób z populacji nieklinicznej. Wykorzystano Kwestionariusz Wydarzeń Traumatycznych (ang. *Traumatic Events Checklist*, TEC), Kwestionariusz Oceny Doświadczeń Psychotycznych (ang. *Prodromal Questionnaire*, PQ16), Kwestionariusz PAM (ang. *Psychosis Attachment Measure* (PAM) oraz Skalę Odczuwanego Stresu (ang. *Perceived Stress Scale-10* (PSS-10)). Do badania materiału genetycznego wykorzystano komórki nabłonka jamy ustnej. Zbadano sześć polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) genu *FKBP5* (rs3800373, rs9470080, rs4713902, rs737054, rs1360780 i rs9296158).

Wyniki: Wykazano wpływ polimorfizmów rs1360780, rs9296158 i rs737054 na nasilenie PLEs u osób, które doświadczyły traumatycznych wydarzeń w okresie całego życia. Stwierdzono, że zarówno lękowy styl przywiązania jak i wyższy poziom postrzeganego stresu wiążą się z większym nasileniem PLEs. Zaobserwowano zależność pomiędzy SNP rs3800373 a nasileniem PLEs. Ponadto, u osób z dominującym lękowym stylem przywiązania, zaobserwowano istotny wpływ interakcji między SNP rs4713902 a poziomem postrzeganego stresu, dokładniej poziomem poczucia własnej skuteczności, na nasilenie PLEs. U osób, u których nie dominował lękowy styl przywiązania, niski poziom poczucia własnej skuteczności wiązał się z większą liczbą zgłaszanych PLEs, niezależnie od posiadanego genotypu.

Wnioski: Polimorfizmy genu *FKBP5* wpływają na rozwój PLEs w odpowiedzi na traumatyczne wydarzenia życiowe u młodych osób w populacji nieklinicznej. Lękowy styl przywiązania, jak i wysoki poziom postrzeganego stresu, związane są z większym ryzykiem rozwoju PLEs u osób młodych w populacji nieklinicznej. Gen *FKBP5* moderuje wpływ interakcji pomiędzy stylem przywiązania a poziomem postrzeganego stresu na rozwój PLEs u młodych osób w populacji nieklinicznej. Wyniki te sugerują, że istnieje wiele złożonych interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi wyjaśniających odmienne mechanizmy podatności na rozwój psychozy.

Abstract

Introduction: To date, multiple studies have focused on the impact of genetic and environmental factors on the development of schizophrenia spectrum disorders. In recent years, numerous reports highlight an important role of the interactions between genetic variability and traumatic experiences in the development of schizophrenia but also development of psychotic-like experiences (PLEs), which may occur in people at risk of developing psychosis (at-risk mental state, ARMS). It has been previously reported that individual susceptibility to the development of psychosis and PLEs is associated with polymorphism of the gene encoding the FK-506 binding protein 5 (*FKBP5* gene), responsible for the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response. Moreover, the relationship between the level of perceived stress and the severity of both psychosis and PLEs has been demonstrated in non-clinical populations. Similarly, it has been found that there is an association of attachment style with the severity of PLEs and psychotic symptoms in schizophrenia.

Aim: The aim of this study was to investigate the impact of the *FKBP5* gene polymorphism on the development of PLEs in response to traumatic life experiences. Moreover, we aimed to examine the role of the *FKBP5* gene polymorphism in the relationship between attachment styles and the level of perceived stress in the context of PLEs development.

Material and methods: We recruited 535 young adults from a non-clinical population. Respondents completed the following self-report questionnaires: the Traumatic Events Checklist (TEC), the Prodromal Questionnaire (PQ16), the Psychosis Attachment Measure (PAM) and the Perceived Stress Scale (PSS-10). DNA was collected with the use of buccal swabs. We examined six *FKBP5* single nucleotide gene polymorphisms (SNP) (rs3800373, rs9470080, rs4713902, rs737054, rs1360780 and rs9296158).

Results: The rs1360780, rs9296158 and rs737054 polymorphisms have been shown to influence the severity of PLEs in individuals with traumatic life experiences. The anxious attachment style and high level of perceived stress have been found to be associated with greater number of PLEs. We observed a relationship between the SNP rs3800373 and the number of PLEs reported. In individuals with dominant anxious attachment style, a significant influence of the interaction between the SNP rs4713902 polymorphism and the level of perceived stress, more specifically the level of perceived self-efficacy on the severity of PLEs has been observed. Among participants with non-dominant anxious attachment style, low level of perceived self-efficacy was associated with a greater number of reported PLEs, regardless of genotype.

Conclusions: The polymorphism of the *FKBP5* gene has an impact on the development of PLEs in response to traumatic life events in young adults from non-clinical population. Anxious attachment style and higher level of perceived stress are associated with a greater risk for PLEs development in non-clinical population. The *FKBP5* gene plays moderating role in the relationship between attachment style, level of perceived stress and the development of PLEs in young adults in non-clinical population. These results suggest that there are many levels of interactions between genetic and environmental factors explaining the different mechanisms of susceptibility to the development of psychosis.