

## S-adenozyl L-metionina w schorzeniach OUN

### S-adenosyl L-methionine in CNS diseases

Marek Krzystanek<sup>1</sup>, Artur Pałasz<sup>2</sup>, Ewa Krzystanek<sup>3</sup>, Irena Krupka-Matuszczyk<sup>1</sup>, Ryszard Wiaderkiewicz<sup>2</sup>, Rafał Skowronek<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski UM w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Krupka-Matuszczyk

<sup>2</sup> Zakład Histologii Katedry Morfologii, Śląski UM w Katowicach

Kierownik: dr hab. n. med. R. Wiaderkiewicz, prof. nadzw. SUM

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Neurologii, Śląski UM w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. G. Opala

<sup>4</sup> Studenckie Towarzystwo Naukowe, Śląski UM w Katowicach

#### Summary

S-adenosyl L-methionine (SAME) is the natural, universal methyl group donor, participating in transmethylation reactions, known and commonly used as a dietary supplement since 1952. It plays an important role in the synthesis of neuromediators and melatonin and mechanisms of epigenetic regulation. The aim of this article is to review the literature about possibilities of SAME application in the therapy of CNS diseases: depression, dementia syndromes, schizophrenia and somatic disorders. SAME is the promising dietary supplement, which may be successfully used as a substance increasing effectiveness of the treatment of depression, with antidepressants in monotherapy in mild depressive states or depressive symptoms. SAME addition to antipsychotic drug, may lead to the improvement of the quality of life and reduction of aggressiveness of patients. SAME may be an effective substance in the therapy and prophylaxis of mild cognitive impairments and mild dementia syndrome. SAME possesses some hepatoprotective action, so it may decrease the risk of the development of neoplasm, alcohol-induced liver disease (ALD) and cirrhosis. SAME improves the functions of joints and decreases the experience of pain in rheumatoid arthritis (RA).

**Słowa kluczowe:** S-adenozylometionina, metabolizm jednego węgla, medycyna uzupełniająca

**Key words:** S-adenosylmethionine, one-carbon metabolism, complementary medicine

S-adenozyl L-metionina (SAME), substancja występująca naturalnie, jest źródłem grup metylowych w metabolizmie każdej komórki. Już od 1952 roku SAME jest znana i stosowana jako suplement diety [1].

SAME jest również wytwarzana w ludzkim organizmie jako produkt złożonego szlaku metabolicznego. Kluczowym jego punktem jest przeniesienie grupy adenozylowej ATP do cząsteczki metioniny, katalizowane przez adenylotransferazę metioni-

nową [2]. Kwas foliowy, zaliczany do witamin z grupy B, zawiera w sobie potrzebne dla organizmu grupy metylowe. Jego aktywny metabolit 5-metylotetrahydro – kwas foliowy, w reakcji remetylacji homocysteiny (przy udziale witaminy B<sub>12</sub>) prowadzi do powstania metioniny i właśnie metionina jest metabolizowana do SAME.

SAMe, uznawana za uniwersalny donor grup metylowych organizmu, uczestniczy w wielu reakcjach transmetylacji, których substratami są liczne białka, peptydy, kwasy nukleinowe i fosfolipidy. Jedną z najważniejszych jest synteza fosfatydylocholiny, substancji warunkującej strukturę i funkcje błon komórkowych. Metylacja zależna od SAMe odgrywa również istotną rolę w powstawaniu neuroprzekazników w OUN (serotoniny, noradrenaliny i dopaminy) oraz hormonu – melatoniny [3, 4]. SAMe jest również donorem grup metylowych, potrzebnych do metylacji DNA – mechanizmu epigenetycznego regulującego ekspresję DNA [5]. Epigenetyka zajmuje się zmianami w ekspresji genów, które mogą być przekazywane w procesach mitozy i mejozy. Znane mechanizmy epigenetyczne to: metylacja DNA, zmiany w histonach i mikrozmiany w RNA. SAMe dostarcza grup metylowych metylotransferazom, które modyfikują budowę i funkcje zarówno DNA i RNA, jak i histonów [6].

Zmiany poziomu RNA mózgowia są często obserwowane u pacjentów dotkniętych schizofrenią, depresją czy autyzmem, jednak nie jest wciąż jasne, czy dysfunkcje molekularne leżące u podstaw tych chorób mają swe bezpośrednie odzwierciedlenie w regulacji ekspresji określonych genów. Wiele badań przedklinicznych sugeruje, że leki, stres oraz liczne czynniki środowiskowe powodują zmiany poziomów RNA mózgu drogą mechanizmów epigenetycznych, często poprzez modyfikację białek histonowych [7]. Zapewne niektóre elementy szlaków metylacji histonów odgrywają istotną rolę zarówno w rozwoju mózgu, jak i jego prawidłowym funkcjonowaniu. Zaobserwowano, że mózgowa ekspresja H3K9 – specyficznej metylotransferazy histonowej, rozdwojonej domeny SET typu 1 (SETDB1) oraz białka towarzyszącego Erg z domeną SET (ESET) jest zwiększona u pacjentów z chorobą Huntingtona, co skutkuje uogólnioną hipermetylacją H3K9 i upośledzeniem aktywności neuronów [8, 9]. Sugeruje się, że subtelna równowaga procesu metylacji histonów jest konieczna do utrzymania prawidłowej czynności wielu struktur mózgu. Zanotowano, że zespół delecji subtelerowego odcinka chromosomu 9q, powodujący poważne upośledzenie umysłowe, związany jest z zaburzeniem funkcji H3K9 – specyficznej metylotransferazy histonowej i genu euchromatynowej metylotransferazy histonowej 1 (*EHMT1*) [10]. Również mutacja sprzężonego z chromosomem X genu, bogatej w AT interaktywnej domeny Jumanji 1C (ang. *Jumanji AT-rich interactive domain 1C*, *JARD1C* lub *SMCX*), kodującego H3K4me3 – specyficzną demetylazę, skutkuje opóźnieniem umysłowym i autyzmem [11]. Białko iBRAF reprezentujące proteiny regulatorowe z domeną HMG wykazuje cechy czynnika stymulującego proces różnicowania neuronów. Efekt ten osiągany jest drogą przyłączenia H3K4 – specyficznej metylotransferazy, kodowanej przez *Mll1* (ang. *Mixed-lineage leukemia 1*) do neuronalnych regionów promotorowych. W mózgu myszy z uszkodzonym genem *Mll1* zaobserwowano istotne nieprawidłowości w zakresie plastyczności synaptycznej neuronów hipokampa [12, 13]. Co warte odnotowania, klopazyna reguluje ekspresję *Mll1* i metylację H3K4 w wybranych regionach promotorowych genomu neuronów GABA-ergicznym [14].

Modyfikowanie procesu metylacji przez klozapinę wydaje się realizowane w sposób pośredni, związany raczej z jej oddziaływaniem na receptory określonych pętli neuronalnych, nie wykazano bowiem wpływu tego leku na procesy metylacji w neuronach korowych *in vitro*, pozbawionych projekcji monaminergicznych [15]. Białka regulujące metylację histonów H3K4 i H3K9, w tym wymienione uprzednio MLL1, JARD1C/SMCX, EHMT1 i SETDB1, wydają się odgrywać kluczową rolę w rozwoju i czynności mózgu, stanowiąc potencjalny cel dla nowych leków neuropsychiatrycznych. Hipometylacja, czyli zmniejszenie liczby metylowych grup w obszarach intronów ludzkiego genomu, prowadzi do niestabilności chromosomów i zwiększonej częstości mutacji [16]. Jak się wydaje, hipometylacja DNA jest również związana z patogenezą reumatoidalnego zapalenia stawów [17].

Jak wspomniano, tworzenie SAME jest zależne od dostępności w diecie kwasu foliowego, ale również witaminy B<sub>12</sub> i choliny. Zmniejszenie ich dostępności w pokarmie może prowadzić do hipometylacji DNA [18], zaburzeń ekspresji genów, pogorszenia funkcjonowania neuronów i innych komórek, jak również zaburzeń neurochemicznych w neuroprzekaznictwie w OUN. Już na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku Święcicki i Rosnowska [19] donosili o częstym występowaniu zmniejszonego poziomu zarówno kwasu foliowego jak i witaminy B u pacjentów psychiatrycznych.

SAME u człowieka jest bezpieczna i pozbawiona toksyczności do dawki 1600 mg/d [20]. Donoszono o ryzyku zmiany fazy z depresyjnej na maniakalną [20] oraz nasilenia drażliwości [21].

### S-adenozyl L-metionina w depresji

Pomimo wprowadzenia na rynek kilkudziesięciu leków przeciwdepresyjnych, nawet 60% pacjentów, mimo leczenia, nie osiąga pełnej remisji [4]. Tak niski współczynnik wyleczalności depresji za pomocą dostępnych leków przeciwdepresyjnych jest przesłanką do dalszych badań nad patogenezą depresji i poszukiwania innych, alternatywnych metod leczenia.

Medycyna uzupełniająca i alternatywna (ang. complementary and alternative medicine) jest powszechnie stosowana przez osoby chore na depresję w różnych społeczeństwach. Do najczęstszych metod leczniczych należą tutaj: przyjmowanie preparatów dziurawca, S-adenozylometioniny, kwasów tłuszczowych omega-3, kwasów eikozanopantenowego (ang. eicosapentaenoic) i dokozahexainowego (ang. docosahexaenoic) i tryptofanu; próbuje się również stosować akupunkturę i ćwiczenia fizyczne oraz leczenie jasnym światłem (światłoterapię) [22, 23]. Metody te budzą wiele kontrowersji w zakresie ich skuteczności, jak również bezpieczeństwa stosowania, ze szczególnym uwzględnieniem ciąży i karmienia [23].

Jednym z alternatywnych mechanizmów powstawania depresji mogą być zaburzenia w metabolizmie jednego węgla (ang. one-carbon metabolism), w tzw. cyklu jednowęglowym, związane z opisaną wcześniej reakcją transmetylacji [4]. Jak wspomniano, nośnikiem grup metylowych dla organizmu jest kwas foliowy. Już w latach 60. donoszono, iż spadek poziomu kwasu foliowego w surowicy krwi koreluje

z większym ryzykiem powstawania depresji [24]. Potwierdzają to wyniki metaanalizy jedenastu współczesnych badań związku pomiędzy poziomem kwasu foliowego we krwi a występowaniem zespołu depresyjnego [25]. Nie udało się jednak potwierdzić skuteczności suplementacji kwasem foliowym w monoterapii depresji [4]. W badaniach klinicznych obserwowano jednak możliwość osiągnięcia poprawy lekami z grupy SSRI w połączeniu z kwasem foliowym [26] i jego metabolitem [27].

Inną formą regulacji zaburzeń metabolizmu jednego węgla jest bezpośrednie podawanie SAME. W badaniach kontrolnych SAME wykazuje skuteczność w leczeniu depresji większą niż placebo i porównywalną z działaniem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych [28]. W podwójnie zaślepionym badaniu Pancheriego i wsp. [29] SAME podawano domięśniowo w dawce 150 mg/d. 146 pacjentom depresyjnym, porównując efekt z imipraminą (150 mg/d., n = 147). Efekt leczenia po czterech tygodniach był podobny w zakresie poprawy objawów depresyjnych. W innym badaniu tego samego zespołu badawczego, 143 pacjentów z depresją, otrzymujących 1600 mg SAME p.o. (n = 143), porównywano ze 138 pacjentami leczonymi imipraminą w dawce 150 mg/d. [30]. Po sześciu tygodniach efekt leczenia był porównywalny. W obu badaniach SAME była lepiej tolerowana niż imipramina. Możliwe działania niepożądane SAME to: lęk, pobudzenie, bezsenność, suchość w jamie ustnej, zaburzenia jelitowe, zmniejszenie łaknienia, a także potliwość, zawroty głowy, kołatanie serca i bóle głowy [31, 32].

Donoszono również o skuteczności SAME (w dawce 1600 mg/d.) w grupie kobiet (n = 80) z rozpoznaniem depresji pomenopauzalnej [33].

Skuteczność SAME w leczeniu depresji była przedmiotem jednego z najnowszych badań Papakostasa i wsp. [34]. W tym sześciotygodniowym podwójnie zaślepionym i randomizowanym badaniu uczestniczyły siedemdziesiąt trzy osoby leczone różnymi lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji. Trzydziestu dziewięciu pacjentów, oprócz ustabilizowanej dawki leku przeciwdepresyjnego, otrzymywało SAME w dawce 2 x 0,8 g. Osoby zażywające SSRI z SAME uzyskały statystycznie większą poprawę kliniczną (poprawa u 36,1% i remisja u 25,8%) w stosunku do osób, którym podawano placebo (odpowiednio 17,6% i 11,7%). NNT (ang. number needed to treat) dla poprawy w depresji wynosił pięć, a dla remisji siedem. Ponadto, w badaniu tym nie wykazano istotnych różnic, zarówno w częstości objawów niepożądanych, jak i w przerywaniu leczenia z powodu działań niepożądanych, pomiędzy pacjentami otrzymującymi SAME a grupą przyjmującą placebo.

Być może dodawanie SAME do terapii lekiem przeciwdepresyjnym jest jedną z możliwości zwiększenia skuteczności leków przeciwdepresyjnych. Dotychczasowe obserwacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dołączania SAME do terapii depresji są zachęcające.

### **S-adenozylu L-metionina w zespołach otępiennych**

Coraz więcej obserwacji klinicznych wskazuje, iż suplementy diety mogą również wpływać na procesy poznawcze człowieka, jednak problem ten nie został gruntownie przebadany naukowo. Wstępne badania znaczenia SAME w chorobie Alzheimera

wskazują na zmniejszony poziom SAME w mózgu [35, 36] i w płynie mózgowo-rdzeniowym [37]. Prawdopodobnie SAME może działać neuroprotekcynie w OUN, a jej suplementacja pokarmowa w łagodnym i umiarkowanym zespole otępiennym, jak również w łagodnych zaburzeniach funkcji poznawczych, może zapobiegać pogarszaniu się funkcji poznawczych. Problem ten wymaga dalszych badań [38].

### **S-adenozyl L-metionina w schizofrenii**

SAME w dawce 800 mg/d. próbowano również stosować w przewlekłej schizofrenii, uzyskując poprawę jakości życia i zmniejszenie agresywności u pacjentów [21]. Dwóch z osiemnastu badanych zareagowało zwiększoną irytacją. Z powodu możliwości wystąpienia pobudzenia stosowanie SAME w schizofrenii wymaga przeprowadzenia większej liczby badań klinicznych.

### **S-adenozyl L-metionina w chorobach somatycznych**

SAME jest antyoksydantem, zmniejszającym ilość wolnych rodników produkowanych przez różne toksyny, m.in. alkohol [39]. W komórkach wątroby SAME jest również głównym regulatorem metabolicznym, regulującym wzrost, różnicowanie oraz śmierć hepatocytu.

SAME ma dwojakie działanie w odniesieniu do hepatocytów. Badania eksperymentalne na szczurach wskazują, iż w warunkach fizjologicznych SAME działa przeciwapoptycznie, podtrzymując funkcje hepatocytów. Z kolei dla rakowych hepatocytów SAME jest sygnałem proapoptycznym. Podawanie szczurom SAME może mieć większe znaczenie w przeciwdziałaniu rozwojowi raka wątroby niż w jego leczeniu. Protekcyjne przeciwrakowe działanie SAME ma prawdopodobnie bezpośredni związek z hamowaniem angiogenezy [40]. Pomimo proapoptycznego działania SAME na rakowe komórki wątroby, jej podawanie w sytuacji rozwiniętego raka nie powoduje zmniejszenia wzrostu nowotworu. Prawdopodobnie brak skuteczności SAME w leczeniu rozwiniętego raka wątroby jest związany z działaniem wątrobowych metylotransferaz, zmniejszających poziom SAME w tkance wątroby [40].

Poziom SAME w wątrobie osób z alkoholowym uszkodzeniem wątroby, jak również z wirusowym zapaleniem wątroby powikłanym marskością, jest znacznie obniżony [1]. SAME w postaci suplementu diety może chronić przed toksycznym działaniem alkoholu na wątrobę, jakkolwiek potwierdzenie tego, szczególnie u osób z alkoholowym uszkodzeniem wątroby, wymaga prowadzenia dalszych badań.

Jak wspomniano, zaburzenia metylacji DNA mogą być związane z patogenezą reumatoidalnego zapalenia kości (osteoarthritis). Jest to jedna z najczęstszych chorób stawów u człowieka. W starszym wieku choroba ta jest główną przyczyną bólu i niesprawności [41]. Rozważa się możliwość użycia SAME jako suplementu diety w leczeniu reumatoidalnego zapalenia kości. W metaanalizie czterech badań, w których podawano SAME lub placebo 656 pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem biodra lub kolana, wykazano, iż SAME może mieć pewien wpływ zarówno na odczuwanie bólu,

jak i poprawę funkcji stawów. Autorzy stwierdzają jednak, iż do ustalenia ostatecznej pozycji SAME w tych wskazaniach konieczna jest większa liczba badań [41].

### Wnioski

1. SAME jest obiecującym suplementem diety, który z powodzeniem może być używany jako substancja zwiększająca skuteczność leczenia depresji za pomocą leków przeciwdepresyjnych lub w monoterapii w łagodnych stanach depresyjnych.
2. SAME może być dodawana do leku przeciwpsychotycznego, co mogłoby prowadzić do poprawy jakości życia i zmniejszenia agresywności pacjentów.
3. SAME może być substancją skuteczną w łagodnych zaburzeniach poznawczych oraz łagodnym zespole otępiennym. Być może można ją stosować jako substancję zapobiegającą pogarszaniu się funkcji poznawczych człowieka.
4. SAME może mieć działanie protekcyjne w stosunku do hepatocytów, zmniejszając ryzyko nowotworu, oraz chroniąc przed skutkami używania alkoholu (alkoholowym uszkodzeniem wątroby i rozwijaniem się marskości).
5. SAME jako suplement diety może zmniejszać odczuwanie bólu oraz poprawiać funkcje stawów w ich reumatoidalnym zapaleniu.

### С-аденозило Л-метионин при нарушениях в центральной нервной системе

#### Содержание

С-аденозило Л-метионин (САМЕ) это натуральный, универсальный донор метиловых групп, участвующий

в реакциях трансметилиации, а также известный и часто применяемый с 1952 года как дополнительный деты. Он играет существенную роль, м.п. в синтезе нейротрансмиттеров и мелатонина, а также и механизмах эпигенетической регуляции.

**Задание.** Представление литературного обзора на тему возможности использования САМЕ при лечении нарушений центральной нервной системы, а именно: депрессии, дементивных симптомов и шизофрении, а также и соматических болезней. Препарат является обещающим суплементом диеты, который может быть с успехом применяться в качестве субстанции, увеличивающей эффективность лечения депрессии при использовании противодепрессивных препаратов или же при монотерапии при легких степенях или же депрессивных симптомах. Прибавление к противопсихотическим лекарствам САМЕ может способствовать улучшению качества жизни больного и уменьшать агрессию. Препарат также может быть субстанцией, эффективной при лечении и профилактике легких познавательных нарушений при дементивных синдромах. САМЕ оказывает гепатопротективное действие, а тем самым может уменьшать риск развития опухоли, а также алкогольной болезни печени и цирроза этого органа. Кроме того, САМЕ улучшает функцию суставов и уменьшает чувство боли при ревматическом артрите.

### S – Adenosyl – L – Methionin (SAM) in Erkrankungen des ZNS

#### Zusammenfassung

S – Adenosyl – L – Methionin (SAMe) ist ein natürlicher, universeller Methylgruppen – Donor, der sich an der Methylierung beteiligt. Es ist breit bekannt und wird als Diätergänzung seit 1952 angewandt. Es spielt eine wesentliche Rolle u.a. in der Synthese der Neurotransmitter und der Melatonin und bei den Mechanismen der epigenetischen Regulation. Das Ziel der Arbeit ist die Literaturübersicht zum Thema der Anwendung von S – Adenosyl – L – Methionin bei der Therapie



der Erkrankungen des Zentralen Nervensystems: Depression, Demenzsyndrome, Schizophrenie und somatischen Krankheiten. SAME ist eine vielversprechende Diätergänzung, die erfolgreich als ein Mittel zur Steigerung der Wirksamkeit der Depressionsbehandlung benutzt werden kann, beim Gebrauch von Antidepressiva oder in der Monotherapie in milden depressiven Zuständen oder Depressionssymptomen. Als Zugabe zum Antipsychotikum kann es zur Verbesserung der Lebensqualität und Senkung der Aggressivität der Patienten führen. Es kann ein wirksames Mittel in der Therapie und Prophylaxe der milden kognitiven Störungen und des milden Demenzsyndroms sein. SAME hat hepatoprotektive Wirkung, kann also das Risiko für Tumor und alkoholbedingter Leberkrankheit (ALD) senken. Es verbessert die Funktionsweise der Gelenke und verringert das Schmerzempfinden in RA.

### S-adenosyl L-méthionine au cours des troubles du système nerveux central

#### Résumé

S-adenosyl L-méthionine (SAME) c'est un donneur universel du groupe méthyle participant aux réactions de transméthylation, bien connu et appliqué souvent comme complément alimentaire depuis 1952. Il joue le rôle important entre autre dans la synthèse des neurotransmetteurs et de mélatonine ainsi que dans les mécanismes de la régulation épigénétique. Ce travail présente la revue de littérature concernant les possibilités d'appliquer S-adenosyl L-méthionine dans la thérapie des troubles du système nerveux central : dépression, syndromes de la démence, schizophrénie, troubles somatiques. SAME est un complément alimentaire très promettant qui peut être appliqué avec succès comme substance augmentant l'efficacité de la thérapie antidépressive, avec les antidépresseurs ou dans la monothérapie des symptômes dépressifs ou la dépression modérée. Ajouté aux médicaments antipsychotiques il peut améliorer la qualité de vie et diminuer l'agressivité des patients. Il peut être efficace dans la thérapie et la prophylaxie des troubles cognitifs légers ou dans le syndrome de la démence modérée. On observe aussi l'activité hépato protectrice de SAME, il peut donc diminuer le risque du cancer, des troubles résultant de l'alcoolisme (ALD) et de cirrhoses. Il améliore le fonctionnement des articulations et il diminue le sentiment de la douleur durant l'arthrite rhumatoïde.

#### Piśmiennictwo

1. Cederbaum AI. *Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury*. World J. Gastroenterol. 2010; 16 (11): 1366–1376.
2. Lee ES, Chen H, Hardman C, Simm A, Charlton C. *Excessive S-adenosyl-L-methionine-dependent methylation increases levels of methanol, formaldehyde and formic acid in rat brain striatal homogenates: possible role in S-adenosyl-L-methionine-induced Parkinson's disease-like disorders*. Life Sc. 2008; 83 (25–26): 821–827.
3. Mischoulon D, Fava M. *Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence*. Am. J. Clin. Nutr. 2002 (supl.); 76: 1158–1161.
4. Miller AL. *The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression*. Altern. Med. Rev. 2008; 13 (3): 216–226.
5. Lee DH, Jacobs DR Jr, Porta M. *Hypothesis: a unifying mechanism for nutrition and chemicals as lifelong modulators of DNA hypomethylation*. Environ. Health Perspect. 2009; 117 (12): 1799–1802.
6. Loenen WA. *S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything?* Biochem. Soc. Trans. 2006; 34 (2): 330–333.
7. Akbarian S, Huang HS. *Epigenetic regulation in human brain – focus on histone lysine methylation*. Biol. Psychiatry 2009; 65 (3): 198–203.
8. Yang L, Xia L, Wu DY, Wang H, Chamsky HA, Schubach WH, Hickstein DD, Zhang Y. *Molecular cloning of ESET, a novel histone H3-specific methyltransferase that interacts with ERG transcription factor*. Oncogene 2002; 21 (1): 148–152.

9. Ryu H, Lee J, Hagerty SW, Soh BY, McAlpin SE, Cormier KA, Smith KM, Ferrante RJ. *ESET/SETDB1 gene expression and histone H3(K9) trimethylation on Huntington's disease*. Proc. Nat. Acad. Sc. USA 2006; 103 (50): 19176–19181.
10. Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, Oudakker AR, Nillesen WM, Magee A, Genevieve D, Cormier-Daire V, van Esch H, Fryns JP, Hamel BC, Sidermans EA, de Vries BB, van Bokhoven M. *Loss of function mutations in euchromatin histone methyl transferase (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome*. Am. J. Hum. Genet. 2006; 79 (2): 370–377.
11. Iwase S, Lan F, Bayliss P, de la Torre-Ubieta L, Huarte M, Qi HH, Whetstine JR, Bonni A, Roberts TM, Shi Y. *The X-linked mental retardation gene SMCX/JARD1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases*. Cell 2007; 128 (6): 1077–1088.
12. Wynder C, Hakimi MA, Epstein JA, Shilatifard A, Shiekhattar R. *Recruitment of MLL by HMG domain protein iBRAF promotes neural differentiation*. Nat. Cell Biol. 2005; 7 (11): 1113–1117.
13. Kim SY, Levenson JM, Korsmeyer S, Sweatt JD, Schumacher A. *Developmental regulation of Eed complex composition governs a switch in global histone modification in brain*. J. Biol. Chem. 2007; 282 (13): 9962–9972.
14. Huang HS, Matevossian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, Akbarian S. *Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters*. J. Neurosci. 2007; 27 (42): 11254–11262.
15. Huang HS, Akbarian S. *GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia*. PLoS ONE 2007; 2 (8): 809.
16. Wilson AS, Power BE, Molloy PL. *DNA hypomethylation and human diseases*. Biochim. Biophys. Acta 2007; 1775 (1): 138–162.
17. Zaina S, Lindholm MW, Lund G. *Nutrition and aberrant DNA methylation patterns in atherosclerosis: more than just hyperhomocysteinemia?* J. Nutr. 2005; 135 (1): 5–8.
18. Davis CD, Uthus EO. *DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions*. Exp. Biol. Med. (Maywood) 2004; 229 (10): 988–995.
19. Święcicki L, Rosnowska E. *Poziomy kwasu foliowego i witaminy B12 w surowicy krwi pacjentów hospitalizowanych z chorobą psychiczną (przegląd piśmiennictwa i badanie pilotowe)*. Psychiatr. Pol. 1992; 26 (5): 399–409.
20. Gören JL, Stoll AL, Damico KE, Sarmiento IA, Cohen BM. *Bioavailability and lack of toxicity of S-adenosyl-L-methionine (SAME) in humans*. Pharmacother. 2004; 24 (11): 1501–1507.
21. Strous RD, Ritsner MS, Adler S, Ratner Y, Maayan R, Kotler M, Lachman H, Weizman A. *Improvement of aggressive behavior and quality of life impairment following S-adenosyl-methionine (SAM-e) augmentation in schizophrenia*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2009; 19 (1): 14–22.
22. Deligiannidis KM, Freeman MP. *Complementary and alternative medicine for the treatment of depressive disorders in women*. Psychiatr. Clin. North Am. 2010; 33 (2): 441–463.
23. Mischoulon D. *Update and critique of natural remedies as antidepressant treatments*. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2009; 36 (4): 789–807.
24. Carney MW, Sheffield BF. *Serum folic acid and B12 in 272 psychiatric in-patients*. Psychol. Med. 1978; 8: 139–144.
25. Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. *Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity*. J. Epidemiol. Comm. Health 2007; 61: 631–637.
26. Coppen A, Bailey J. *Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial*. J. Affect. Disord. 2000; 60: 121–130.
27. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. *Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression*. Ann. Clin. Psychiatry 2002; 14: 33–38.



28. Papakostas GI. *Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder*. J. Clin. Psychiatry 2009 (supl. 5); 70: 18–22.
29. Pancheri P, Scapicchio P, Chiaie RD. *A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulphonate (SAMe) versus imipramine in patients with major depressive disorder*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5 (4): 287–294.
30. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. *Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulphonate (SAMe) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies*. Am. J. Clin. Nutr. 2002; 76 (5): 1172–1176.
31. Spillmann M, Fava M. *S-adenosyl-methionine (ademethionine) in psychiatric disorders*. CNS Drugs 1996; 6: 416–425.
32. Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. *S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature*. Curr. Psychiatry Rep. 2003; 5 (6): 460–466.
33. Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, Coniglio M, La Greca P, Le Grazie C. *Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women*. Psychother. Psychosom. 1993; 59 (1): 34–40.
34. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. *S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial*. Am. J. Psychiatry 2010; 167 (8): 942–948.
35. Scarpa S, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Fuso A. *Gene silencing through methylation: an epigenetic intervention on Alzheimer disease*. J. Alzheimers Dis. 2006; 9 (4): 407–414.
36. Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. *Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease*. Neurochem. 1996; 67 (3): 1328–1331.
37. Bottiglieri T, Hyland K. *S-adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review*. Acta Neurol. Scand. 1994 (supl.); 154: 19–26.
38. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Di Palo A, Imbimbo BP, Vendemiale G, Capurso A, Solfrizzi V. *Polyunsaturated fatty acid and S-adenosylmethionine supplementation in predementia syndromes and Alzheimer's disease: a review*. Scient. World J. 2009; 9: 373–389.
39. Avila MA, García-Trevijano ER, Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Pérez-Mato I, Martínez-Cruz LA, del Pino MM, Corrales FJ, Mato JM. *S-Adenosylmethionine revisited: its essential role in the regulation of liver function*. Alcohol 2002; 27: 163–167.
40. Lu SC, Ramani K, Ou X, Lin M, Yu V, Ko K, Park R, Bottiglieri T, Tsukamoto H, Kanel G, French SW, Mato JM, Moats R, Grant E. *S-adenosylmethionine in the chemoprevention and treatment of hepatocellular carcinoma in a rat model*. Hepatol. 2009; 50 (2): 462–471.
41. Rutjes AW, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P. *S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip*. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (4): CD007321.

Adres: Marek Krzystanek  
Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7  
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47

Otrzymano: 11.02.2011  
Zrecenzowano: 24.02.2011  
Otrzymano po poprawie: 24.05.2011  
Przyjęto do druku: 27.06.2011

## Informacja o leku BMS

dostarczy p. Brzozowski w kontakcie z firmą