

Gén és környezet: A pszichiátriai zavarok komplex etiológiája

Dr. Pulay Attila

Semmelweis Egyetem

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika

2012. szeptember 24.

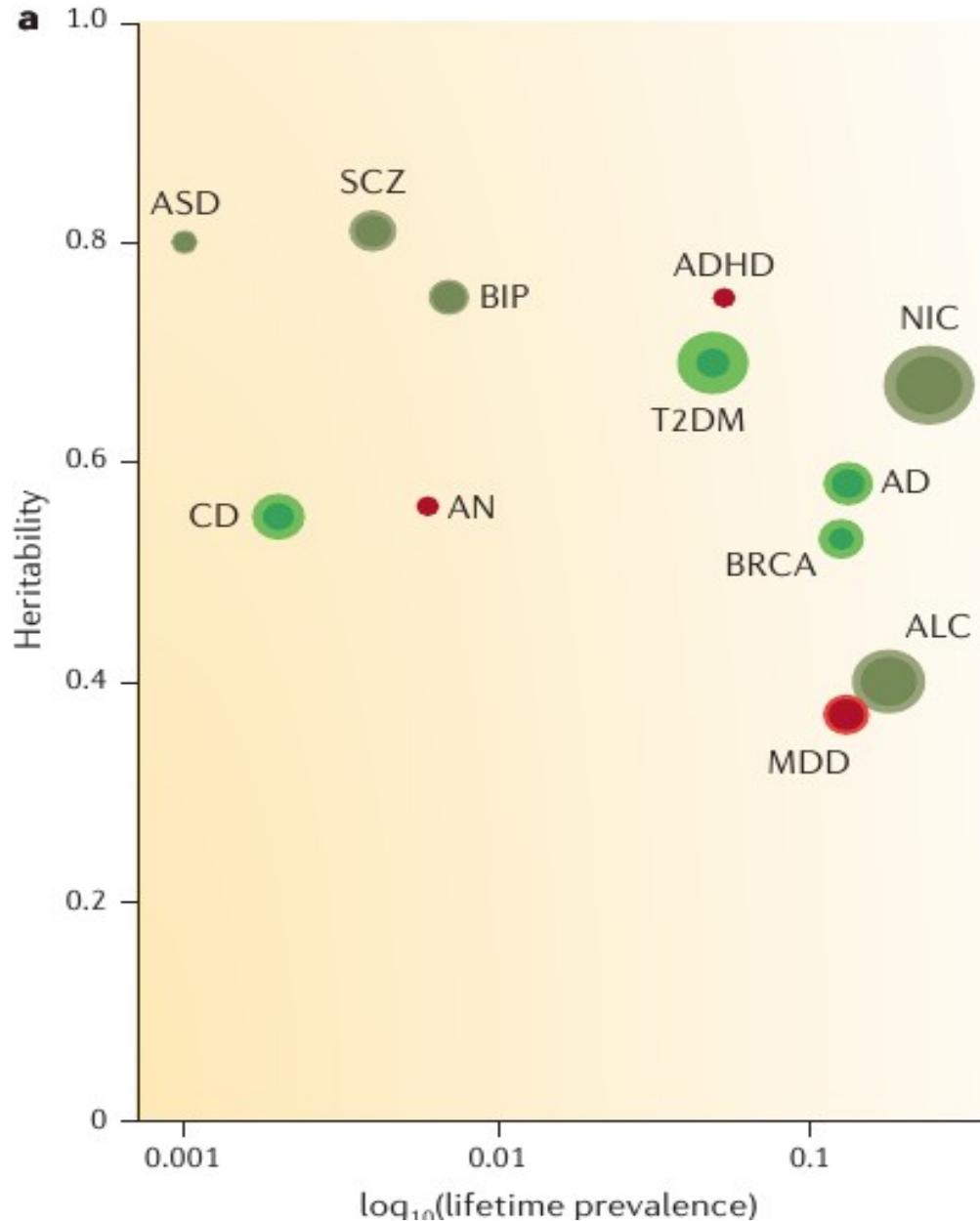
Vázlat

1. Bevezetés
2. A pszichiátriai genetika vizsgálati módszerei
3. Pszichiátriai zavarokról dióhéjban, genetikai háttér
4. A környezeti faktorok szerepe: gén-környezet kölcsönhatás
5. Terápiás megfontolások

Pszichiátriai zavarok

- Mentális zavar: az egyén gondolkodásában, érzelmi életében vagy viselkedésében megnyilvánuló szignifikáns diszfunkció, amely a háttérben zajló biológiai, pszichológiai és szociális folyamatokat tükrözi
- A diagnózis pszichés tünetek alapján kerül felállításra, egyelőre nincs biomarker, vagy laboratóriumi teszt
- Tehát miért is gondoljuk, hogy bármi közük is van a génekhez?

A pszichiátriai zavarok heritabilitása



ASD: autism spectrum disorders
AD: Alzheimer dementia
ADHD: attention-deficit hyperactivity disorder
AN: anorexia nervosa
ALC: alcohol dependence
BIP: bipolar disorder
BRCA: breast cancer
CD: Crohn disorder
MDD: major depressive disorder
NIC: nicotine dependence
SCZ: schizophrenia
T2DM: type 2 diabetes mellitus

Genetikai vizsgálati módszerek

- Populációs genetica :

- Családi vizsgálatok
- Ikervizsgálatok
- Adoptációs vizsgálatok

- Epidemiológiai vizsgálatok:

- Genetikai kohorsz

- Molekuláris módszerek

- Kapcsoltsági vizsgálatok
- Asszociációs vizsgálatok
- Expressziós vizsgálatok
- (epigenetikai elemzések)

- Állatkísérletek

Típusos genetikai vizsgálati munkamenet

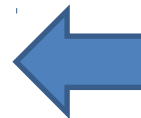
Populációs vizsgálatok



Molekuláris módszerek



Kandidáns gének
(polimorfizmusok)



Biológiai hipotézisek



Epidemiológiai elemzések



Genetikai rizikó

Results of GWAS Studies...

Phenotype	SNP	Location	Discovery GWAS (cases/controls)	Largest meta-analysis (cases/controls)	P value	Odds ratio	Nearest gene
Alzheimer's disease	rs3818361	chr1:207784968	2,018/5,324 (REF. 34)	<19,870/39,846 (REF. 35)	3.7×10^{-14}	1.18	CR1
	rs744373	chr2:127894615	3,006/14,642 (REF. 193)	<19,870/39,846 (REF. 35)	2.6×10^{-14}	1.17	BIN1
	rs9349407	chr6:47453378	8,309/7,366 (REF. 36)	18,762/29,827 (REF. 36)	8.6×10^{-9}	1.11	CD2AP
	rs11767557	chr7:143109139	8,309/7,366 (REF. 36)	18,762/35,597 (REF. 36)	6.0×10^{-10}	1.11	EPHA1
	rs11136000	chr8:27464519	3,941/7,848 (REF. 33)	8,371/26,965 (REF. 193)	1.6×10^{-16}	1.18	CLU
	rs610932	chr11:59939307	6,688/13,251 (REF. 35)	>19,000/38,000 (REF. 35)	1.2×10^{-16}	1.10	MS4A cluster
	rs3851179	chr11:85868640	3,941/7,849 (REF. 33)	8,371/26,966 (REF. 193)	3.2×10^{-12}	1.15	PICALM
	rs3764650	chr19:1046520	5,509/11,531 (REF. 35)	>17,000/34,000 (REF. 35)	5.0×10^{-21}	1.23	ABCA7
	rs2075650	chr19:45395619		8,371/26,966 (REF. 193)	1×10^{-295}	2.53	APOE, TOMM40
	rs3865444	chr19:51727962	8,309/7,366 (REF. 36)	18,762/29,827 (REF. 36)	1.6×10^{-9}	1.10	CD33
Alcohol consumption	rs1229984	chr4:100239319	REF. 102		1.3×10^{-11}		ADH1B
	rs6943555	chr7:69806023	REF. 101		4.1×10^{-9}		AUTS2
	rs671	chr12:112241766	REF. 100		3×10^{-211}		ALDH2
Bipolar disorder	rs12576775	chr11:79077193	7,481/9,251 (REF. 60)	11,974/51,793 (REF. 60)	4.4×10^{-8}	1.14	ODZ4
	rs4765913	chr12:2419896	7,481/9,250 (REF. 60)	11,974/51,792 (REF. 60)	1.5×10^{-8}	1.14	CACNA1C
	rs1064395	chr19:19361735	682/1300 (REF. 194)	8,441/35,362 (REF. 194)	2.1×10^{-9}	1.17	NCAN
Nicotine consumption	rs1329650	chr10:93348120	38,181 (REF. 93)	73,853 (REF. 93)	5.7×10^{-10}		LOC100188947
	rs1051730	chr15:78894339	38,181 (REF. 93)	73,853 (REF. 93)	2.8×10^{-73}		CHRNA3
	rs3733829	chr19:41310571	38,181 (REF. 93)	73,853 (REF. 93)	1.0×10^{-8}		EGLN2, CYP2A6
Smoking cessation	rs3025343	chr9:136478355	41,278 (REF. 93)	64,924 (REF. 93)	3.6×10^{-8}	1.13	DBH
Smoking initiation	rs6265	chr11:27679916	74,035 (REF. 93)	143,023 (REF. 93)	1.8×10^{-8}	0.94	BDNF
Schizophrenia	rs1625579	chr1:98502934	9,394/12,462 (REF. 59)	17,839/33,859 (REF. 59)	1.6×10^{-11}	1.12	MIR137
	rs2312147	chr2:58222928		18,206/42,536 (REF. 195)	1.9×10^{-9}	1.09	VRK2
	rs1344706	chr2:185778428	479/2,937 (REF. 174)	18,945/38,675 (REF. 196)	2.5×10^{-11}	1.10	ZNF804A
	rs17662626	chr2:193984621	9,394/12,463 (REF. 59)	17,839/33,860 (REF. 59)	4.6×10^{-8}	1.20	PCGEM1
	rs13211507	chr6:28257377	3,322/3,587 (REF. 70)	18,206/42,536 (REF. 195)	1.4×10^{-13}	1.22	MHC
	rs7004635	chr8:3360967	9,394/12,465 (REF. 59)	17,839/33,862 (REF. 59)	2.7×10^{-8}	1.10	MMP16
	rs10503253	chr8:4180844	9,394/12,464 (REF. 59)	17,839/33,861 (REF. 59)	4.1×10^{-8}	1.11	CSMD1
	rs16887244	chr8:38031345	3,750/6,468 (REF. 68)	8,133/11,007 (REF. 68)	1.3×10^{-10}	1.19	LSM1
	rs7914558	chr10:104775908	9,394/12,466 (REF. 59)	17,839/33,863 (REF. 59)	1.8×10^{-9}	1.10	CNNM2
	rs11191580	chr10:104906211	9,394/12,467 (REF. 59)	17,839/33,864 (REF. 59)	1.1×10^{-8}	1.15	NT5C2
	rs11819869	chr11:46560680	1,169/3,714 (REF. 197)	3,738/7,802 (REF. 197)	3.9×10^{-9}	1.25	AMBRA1
	rs12807809	chr11:124606285		18,206/42,536 (REF. 195)	2.8×10^{-9}	1.12	NRGN
	rs12966547	chr18:52752017	9,394/12,468 (REF. 59)	17,839/33,865 (REF. 59)	2.6×10^{-10}	1.09	CCDC68
	rs9960767	chr18:53155002		18,206/42,537 (REF. 195)	4.2×10^{-9}	1.20	TCF4

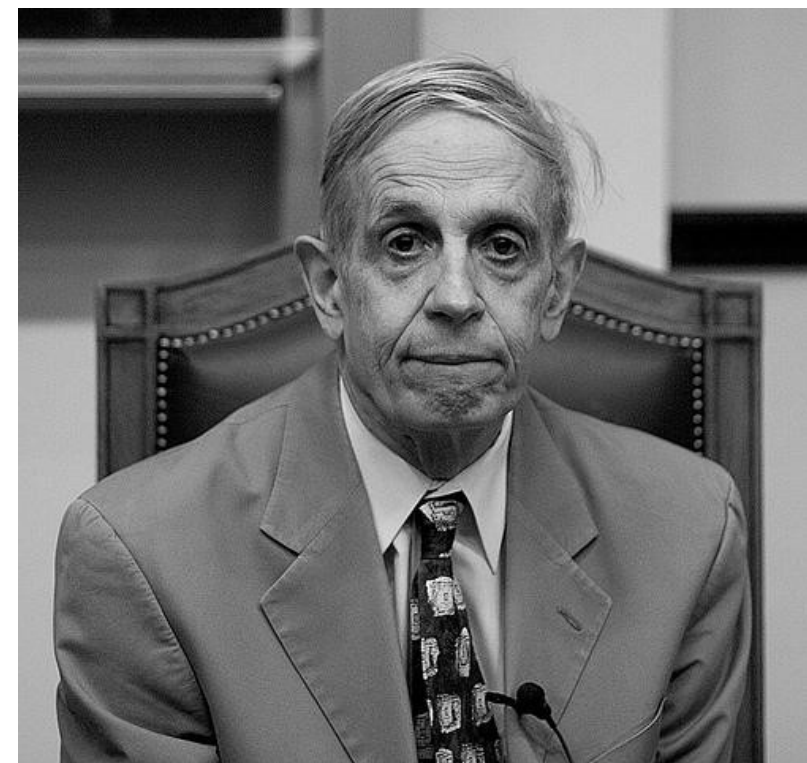
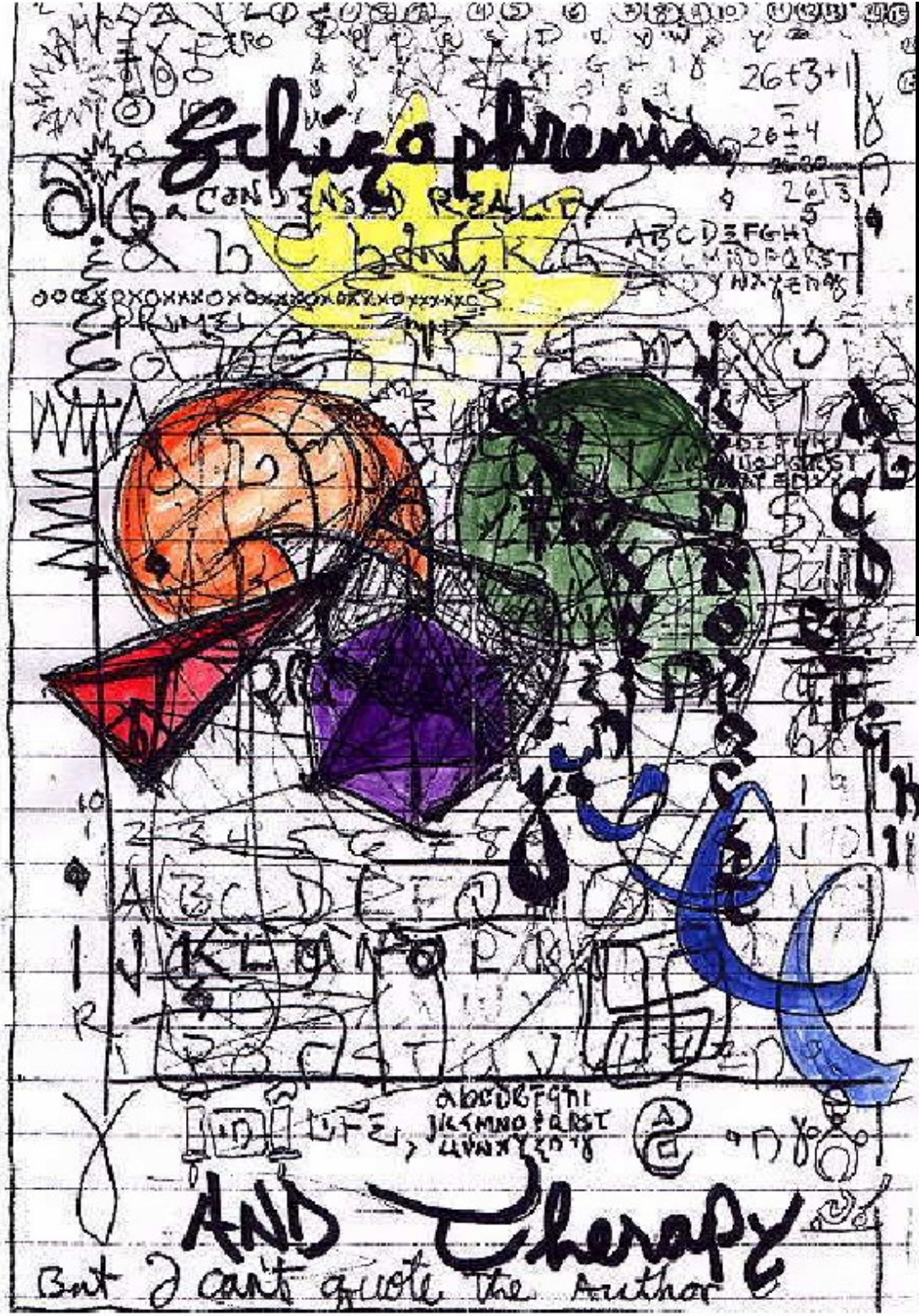
...és az interpretáció



"Say ... what's a mountain goat doing way up here in a cloud bank?"

4 ACADEMY AWARDS
2001 Including
4 BEST PICTURE

OWN THE AWARDS EDITION VIDEO OR 2-DISC DVD JUNE 25th



Szkizofrénia

- Vezető tünetek: téveszmék, hallucinációk, dezorganizált gondolatok és viselkedés, affektív zavarok, pozitív és negatív tünetek
- A családi halmozódás egyértelmű (h^2 : 0.8, MZ ikrek: 48-59%, DZ ikrek: 16% konkordancia)
- A kapcsoltsági és asszociációs teljes genom vizsgálatok csődjeként említik
- GWAS vizsgálatok nem replikáltak sem a biológiailag fontos kandidáns géneket, sem a kapcsoltsági vizsgálatok régióit, és a találatok a heritabilitás varianciájának csak 3%-át fejezik ki -> “hiányzó heritabilitás”

A szkizofrénia kandidáns génjei

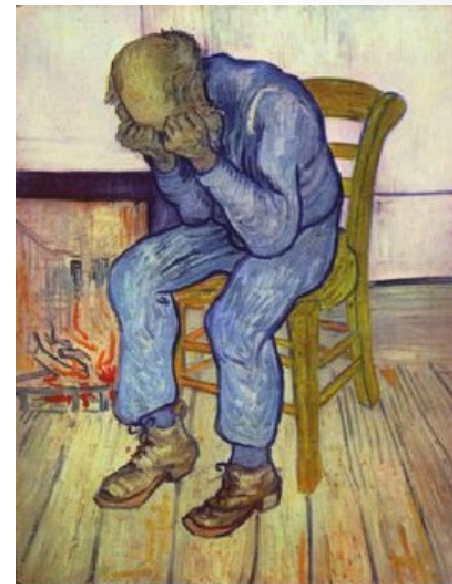
Gene ¹	Description	OMIM ²	Cytogenetic Band	Cytogenetic Abnormalities	Genome Scan Meta-Analysis ³	Linkage Evidence ⁴	Association Study Support ⁵	Expression in PFC ⁶	Functional Studies: Plausibility?
<i>AKT1</i>	V-AKT murine thymoma viral oncogene homolog 1	164730	14q32.33	No	No	No	2+ & 1- studies	++	Yes
<i>COMT</i>	Catechol-O-methyltransferase	116790	22q11.21	Yes	Yes	Yes	Some studies +	++	Yes
<i>DISC1</i>	Disrupted in schizophrenia 1	605210	1q42.2	Yes	No	Yes	Multiple studies +	+	Yes
<i>DRD3</i>	Dopamine receptor D3	126451	3q13.31	No	No	Inconsistent	Meta-analysis +	-	Yes
<i>DTNBP1</i>	Dystrobrevin binding protein 1	607145	6p22.3	No	Yes	Yes	Multiple studies +	++	Yes
<i>G30/G72</i>	Putative proteins LG30 & G72	607415	13q33.2	No	No	Inconsistent	Multiple studies +		Insufficient data
<i>HTR2A</i>	Serotonin receptor 2A	182135	13q14.2	No	No	Inconsistent	Meta-analysis +	++	Yes
<i>NRG1</i>	Neuregulin 1	142445	8p12	No	Nearby	Yes	Multiple studies +	+	Yes
<i>PRODH</i>	Proline dehydrogenase 1	606810	22q11.21	Yes	Yes	Yes	-	++	Yes
<i>RGS4</i>	Regulator of G-protein signaling 4	602516	1q23.3	No	Yes	Yes	Multiple studies +	++	Yes
<i>SLC6A4</i>	Serotonin transporter	182138	17q11.2	No	Nearby	Inconsistent	Meta-analysis +	+	Yes
<i>ZDHHC8</i>	Zinc finger/DHHC domain protein 8	608784	22q11.21	Yes	Yes	Yes	2+ & 1- studies	++	Yes

Alzheimer demencia

- Fő tünetek: Progresszív kognitív hanyatlás, agitáltság, érzelmi zavarok, hallucinációk.
- Neurodegeneratív betegség, EC: neurit plakk, IC: neurofibrilláris filamentumok, béta-amiloid
- Familiáris AD (5%): mendeli öröklésmenet, domináns, korai manifesztáció: APP (amiloid prekursor protein), presenilin1, presenilin 2
- Sporadikus AD (95%): poligénes öröklésmenet, késői kezdet: apolipoprotein E e4 allele rizikófaktor, GWAS által is replikálva, krónikus ólommérgezés?
- APP gén a 21-es kromoszómán: összefüggés a Down-triszómiával

Hangulatzavarok

- Depresszió: lehangoltság, teljesítményzavarok, testi tünetek (étvágycsökkenés vagy növekvés, alvászavar)
- Mánia: felhangoltság, hiperaktivitás, csökkent kritikai érzék, irritabilitás
- Bipoláris zavar: depresszió és mánia ciklikus periódusai, jelentős életviteli és családi problémák, szerfüggőség, magas öngyilkossági kockázat



Hangulatzavarok genetikája

- Magas prevalencia (MDD~15%, BD~6%)
- Családi halmozódás egyértelmű a BD esetén (h^2 : 0.8, MZ: 65%, DZ: 14%), gyengébb a MDD-ben (h^2 : 0.39, MZ:50%, DZ:18%)
- GWAS vizsgálatok csak egy gén polimorfizmus találtak, amely a kapcsoltsági vizsgálatok által észlelt régióban van (CACNA1C, OR=1.14). A többi markerrel együtt is csak 2%-át magyarázzák a heritabilitás varianciájának.
- Nincs szignifikáns marker az MDD-ben, a farmakológiai szempontból valószínűsített (SLC6A4) asszociációt a meta-analízisek nem replikálták.

Mi lehet a magyarázat?

- Bár a pszichiátriai zavarok hátterében poligénes öröklésmenetet feltételezünk, az eddigi genomika vizsgálatoknál nem analizáltak poligénes modellt
- Figyelembe kell vennünk a gén-gén kölcsönhatásokat, az episztázist és más reguláló mechanizmusokat
- Van-e még vajon egyéb hatás, amivel számolnunk kell?

Health Tip

Obesity doesn't run in family. The main problem is nobody runs in the family.



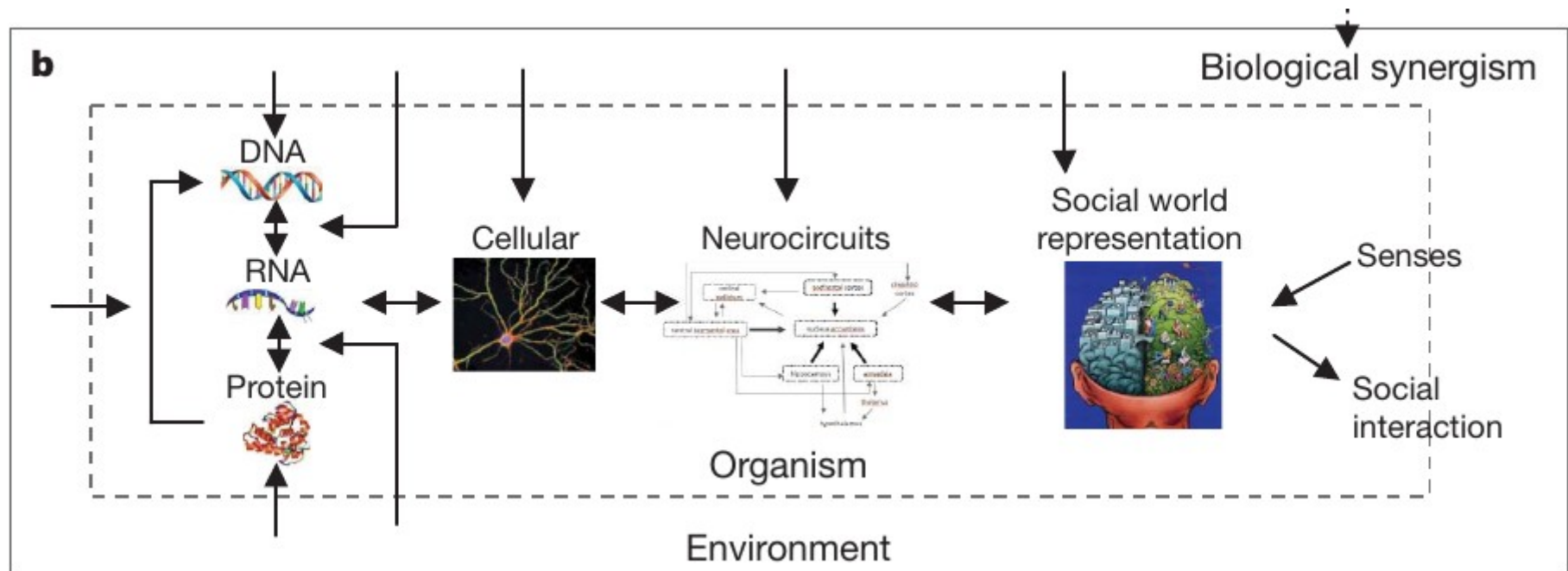
Gén-Környezet Kölcsönhatások

- Az a jelenség amikor egy fenotípus háterében genetikai (G) és egy környezeti (E) tényező együttes hatása eltér a külön-külön mért hatásaiktól. (“A környezettel szembeni érzékenység genetikai kontrollja“ Tsuang és mtsai, 2004)
- Különösen fontos szereppel bír a nem fertőző eredetű, krónikus betegségek kialakulásában.
- Pontos megértésük jobb prevenciós és terápiás módszerek kialakítását eredményezheti.
- A pszichiátriai genetika szerves részét képezi

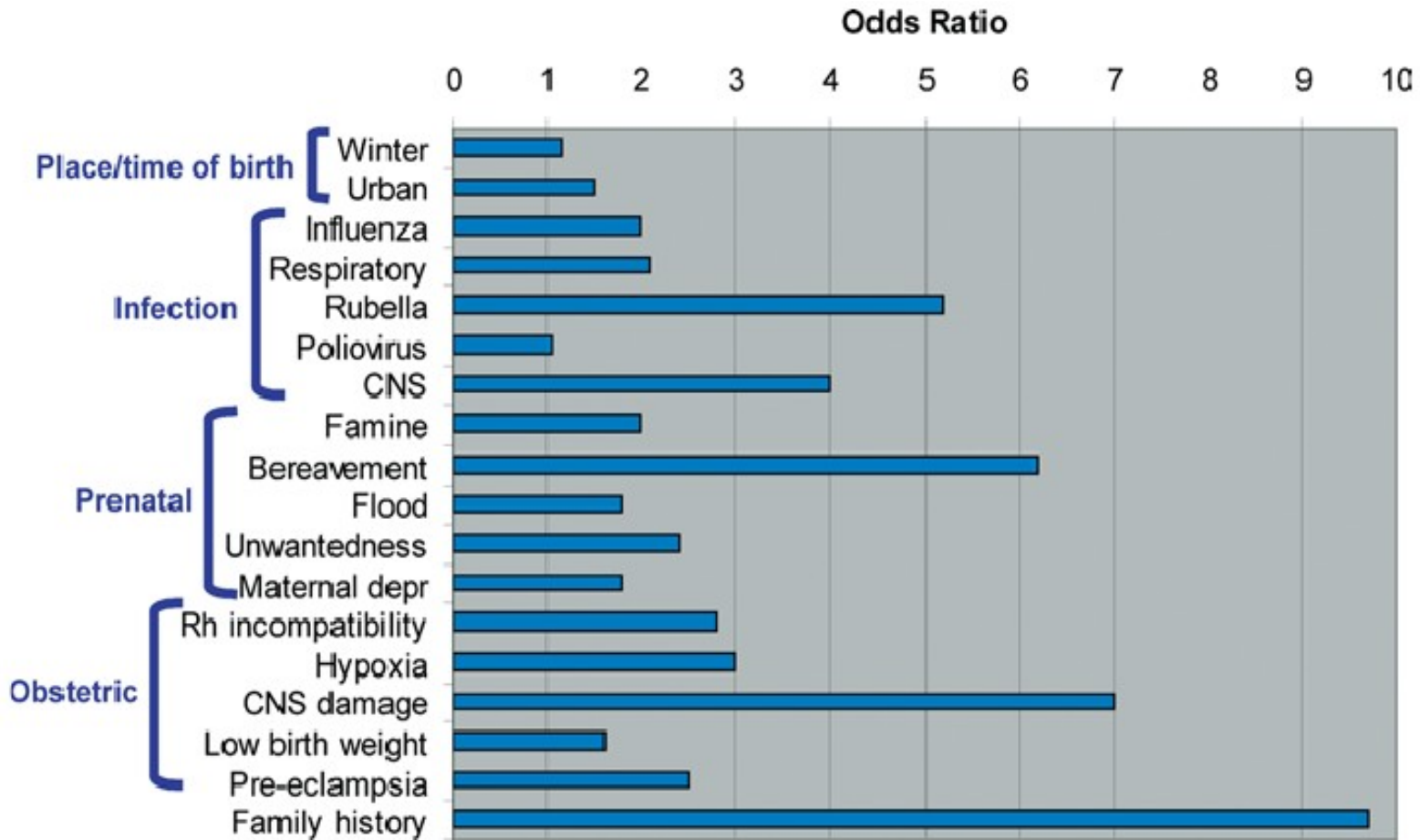
Gén-Környezet Kölcsönhatások

- Szinergisztikus: G és E faktorok egymás hatását erősítik
- Antagonisztikus: G és E faktorok gyengítik egymás hatását
- Vulnerabilitás modell: G faktor a E stresszor iránti érzékenységet közvetít
- Plaszticitás modell: G faktor E stresszor iránti érzékenységet okozhat, de előnyös is lehet optimális környezetben

Gén-Környezet Kölcsönhatások

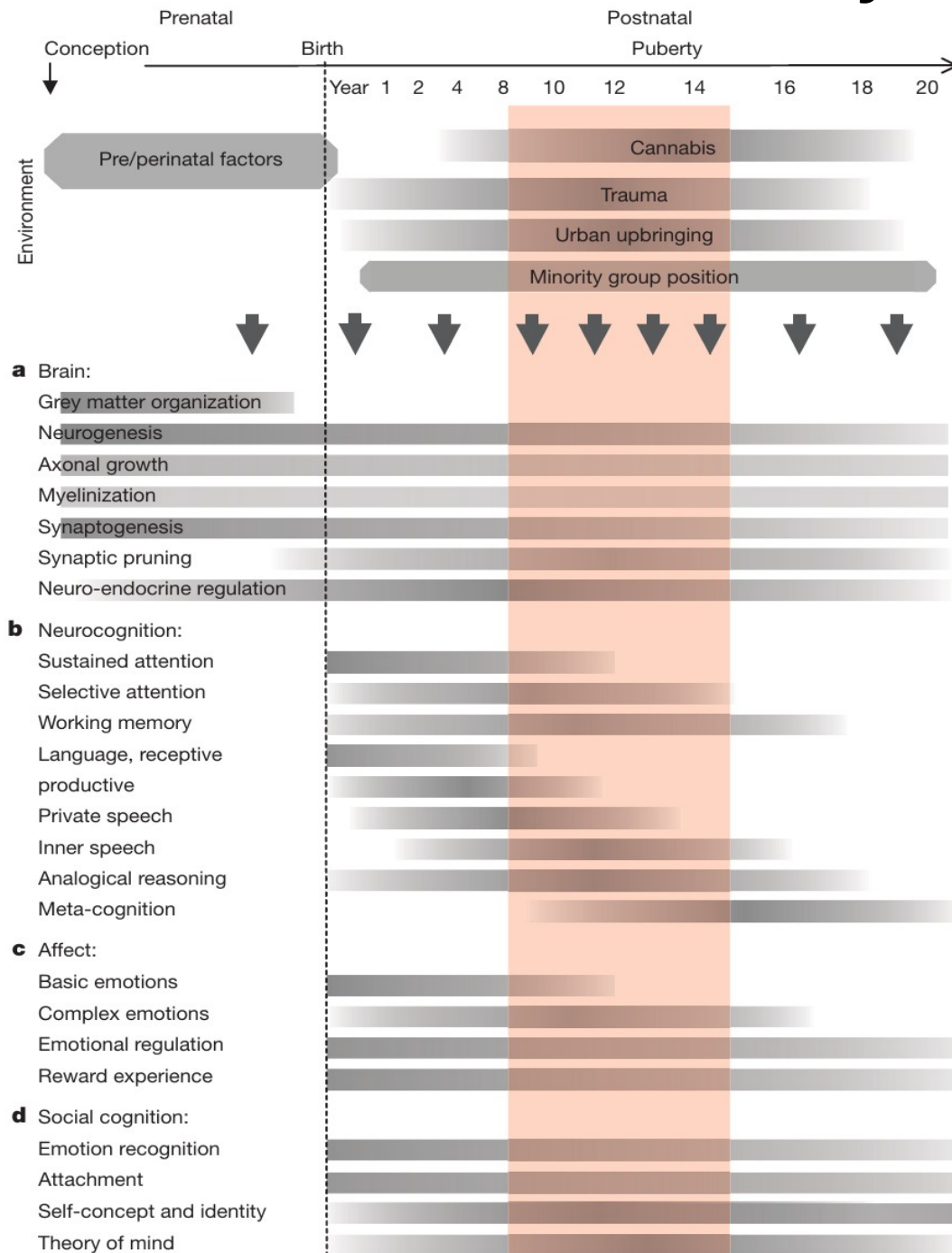


A szkizofrénia ismert környezeti faktorai



Publikálva: Sullivan, 2005. The Genetics of Schizophrenia. *PloS Medicine*

Szkizofrénia környezeti faktorai

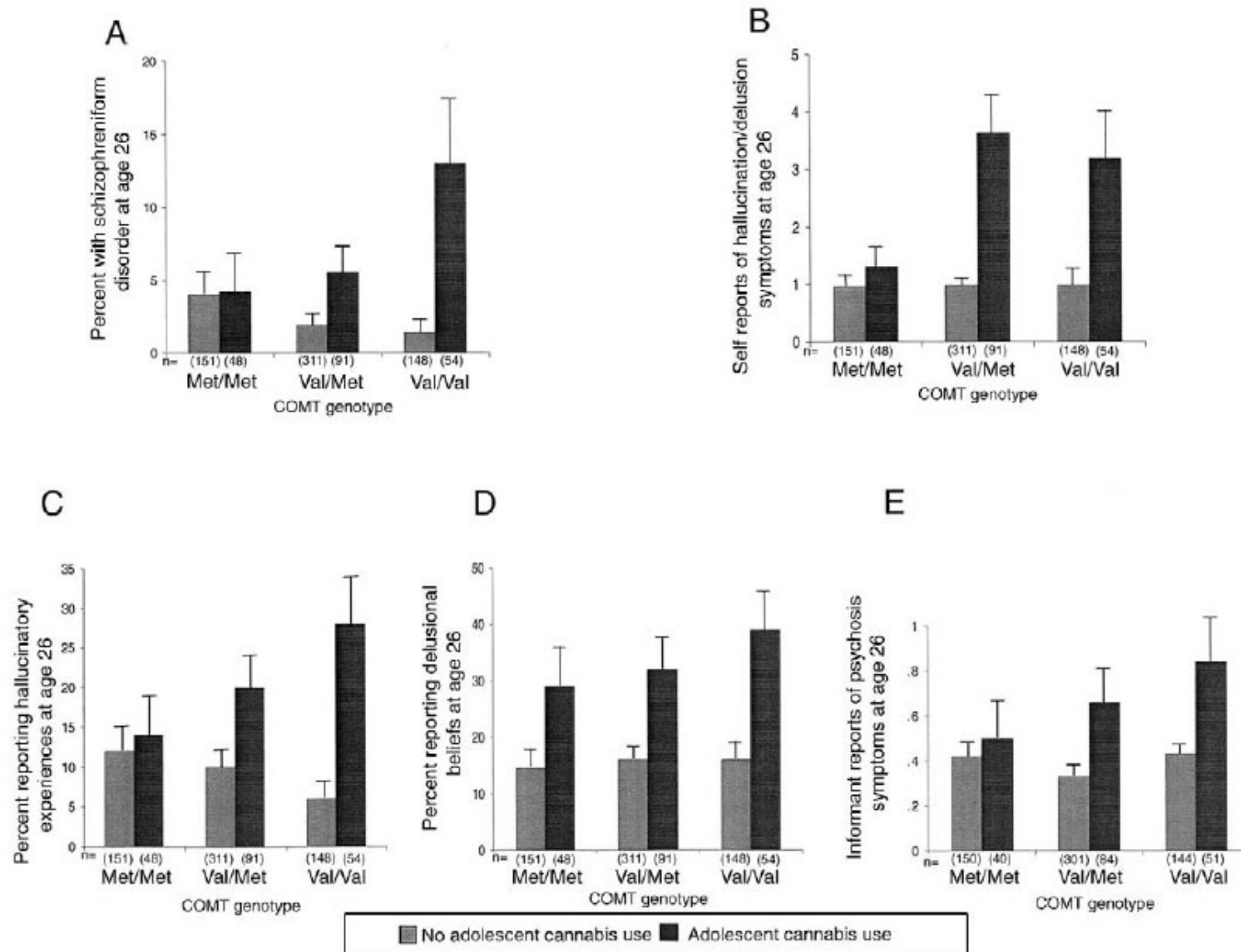




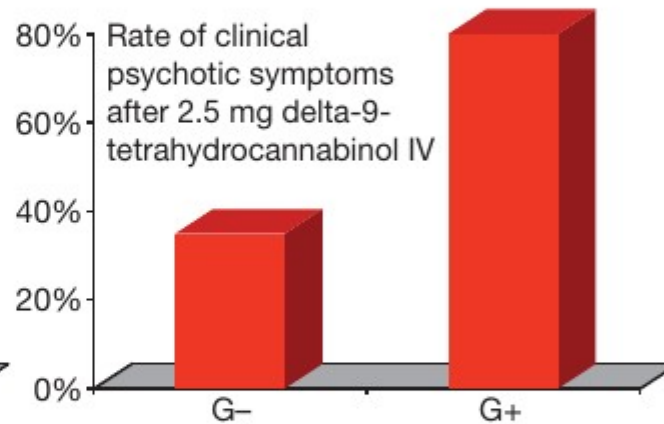
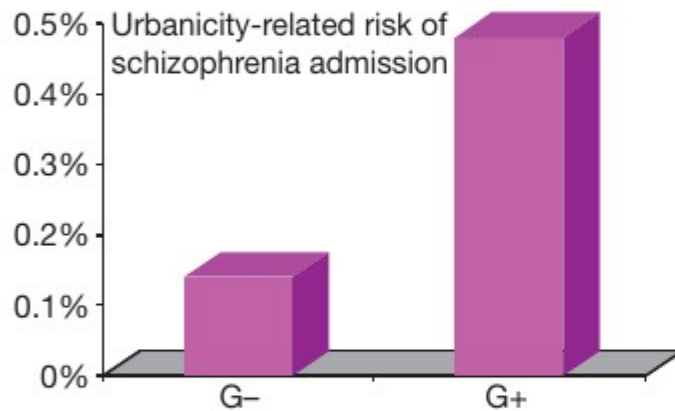
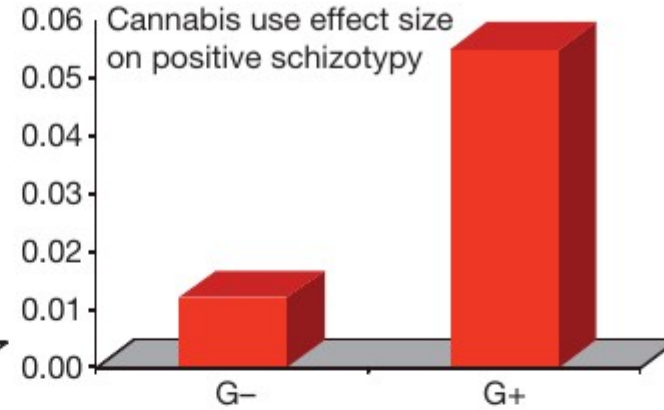
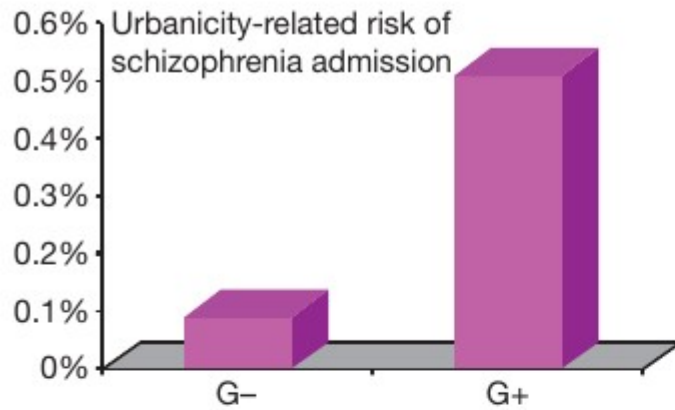
Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction

- Epidemiológiai követéses vizsgálat: Dunedin (Új-Zéland)
- Catechol-O-methyltransferase (COMT): fontos szerep a prefrontális dopamin-anyagcserében
- missense mutáció: valin (Val) - metionin (Met) csere a 158-as kodonban (Val¹⁵⁸Met),

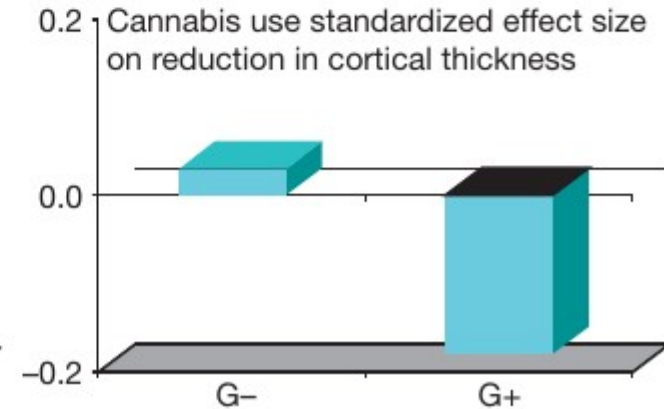
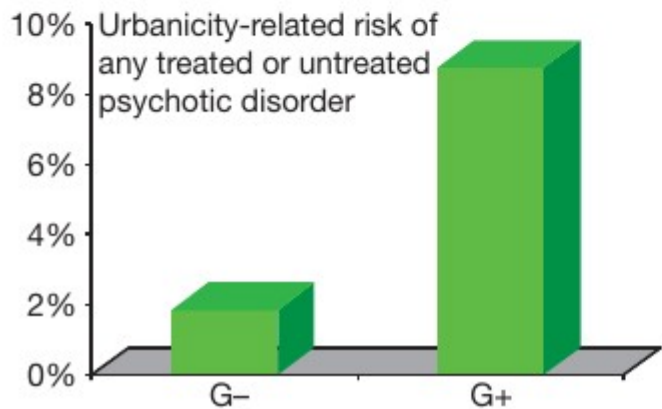
A serdülőkori marihuána fogyasztás és a felnőttkori pszichózis összefüggését egy COMT variáció módosítja



GxE hatás és pszichózis kimenetel



G+: at familial risk
G-: low-risk group



A szkizofrénia „többszörös csapás” („multiple-hit”) elmélete

„Első csapás”

Genetikai rizikó, pre- és perinatális hatások



„Második csapás”

A betegség kialakulása

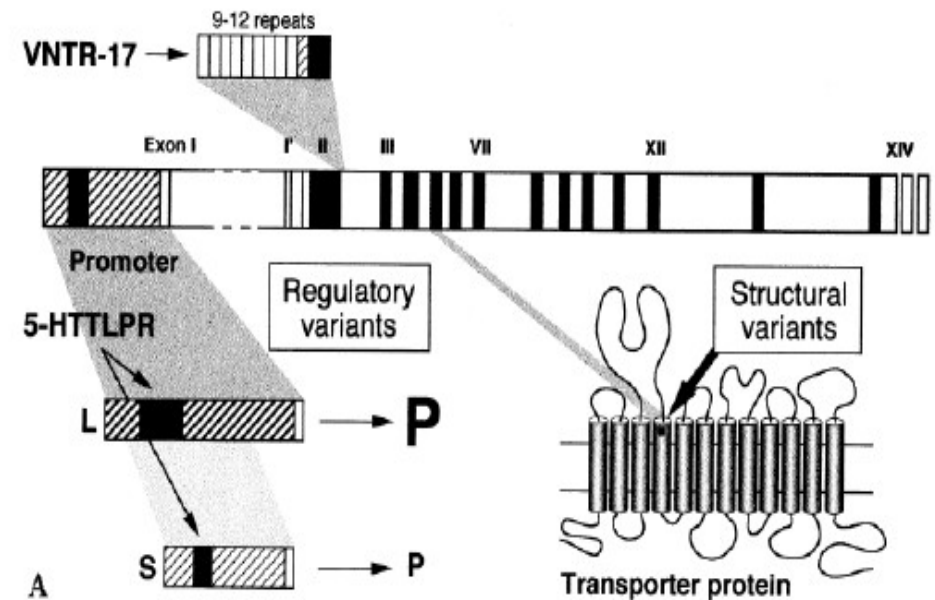
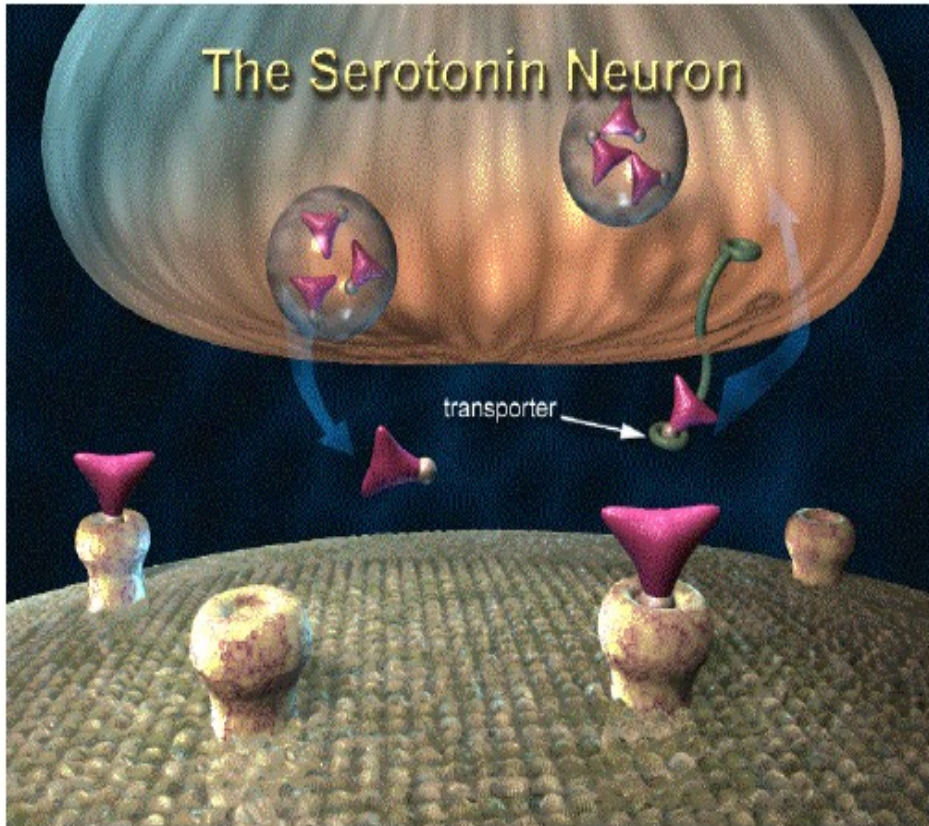
„Harmadik csapás”

Deficit-szkizofrénia

nem deficit szkizofrénia



Szerotonin transzporter (SLC6A4, 5-HTT)



Lesch et al, 1998

Pozíció: 17q11.2

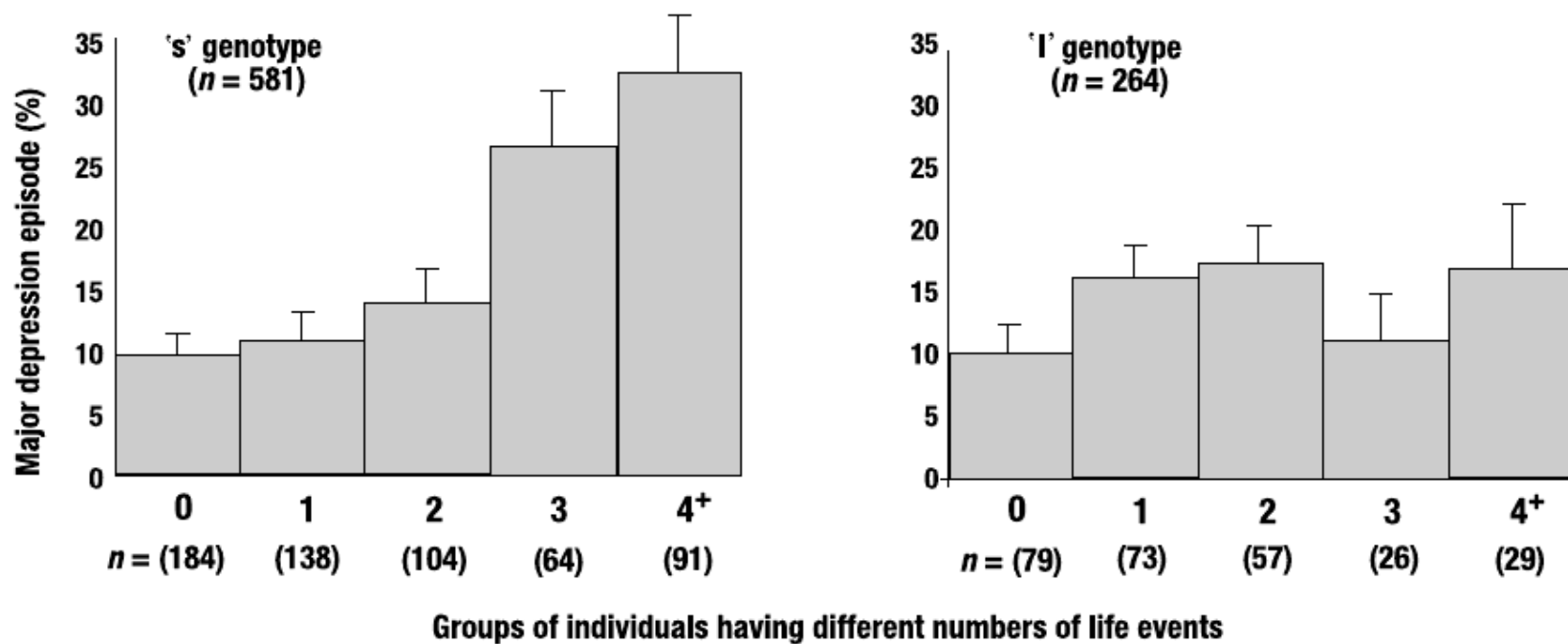
A szerotonin transzmisszió meghatározó eleme, az SSRI/SNRI antidepresszáns gyógyszerek elsődleges célpontja

S allél (14 ismétlődés) -> csökkent expresszió és lassúbb szerotonin turnover

L allél (16 ismétlődés) -> normál expresszió és szerotonin turnover

A stresszel járó életesemény és depresszió: az 5-HTTLPR módosító hatása

“Vulnerabilitás modell”



Publikálva: Caspi et al, 2003. Science

Az 5-HTTLPR hatása a depresszóra: a környezeti faktor módosító hatása

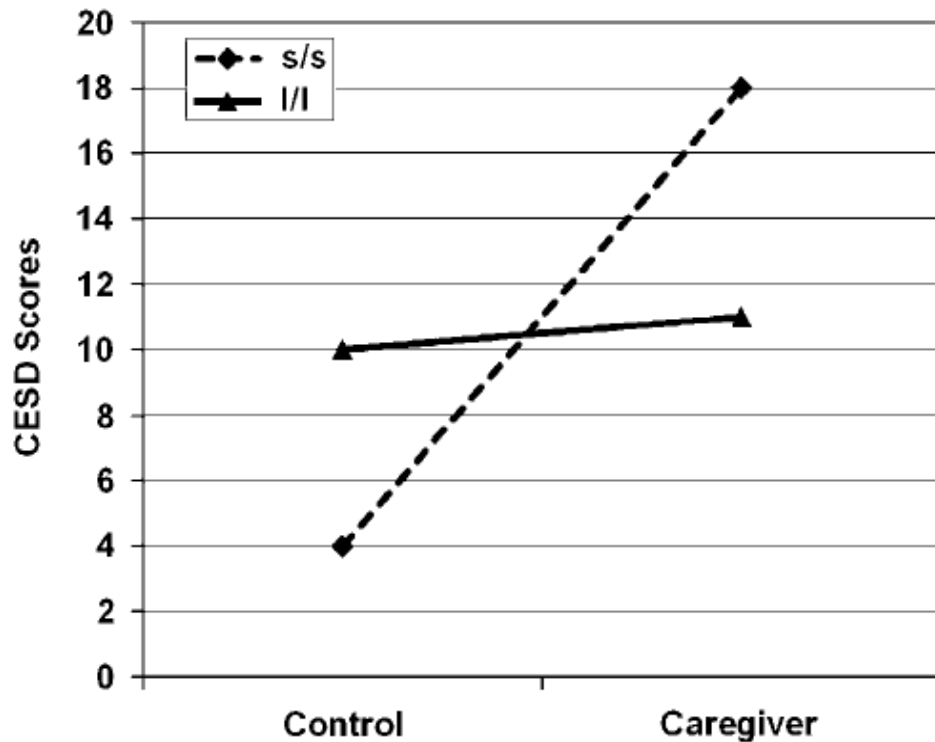


Figure 1 Center for Epidemiological Studies-Depression (CESD) scores for female caregivers and non-caregiver controls by 5-HTTLPR genotype (Brummett *et al.*²⁷).

“Plaszticitás modell”

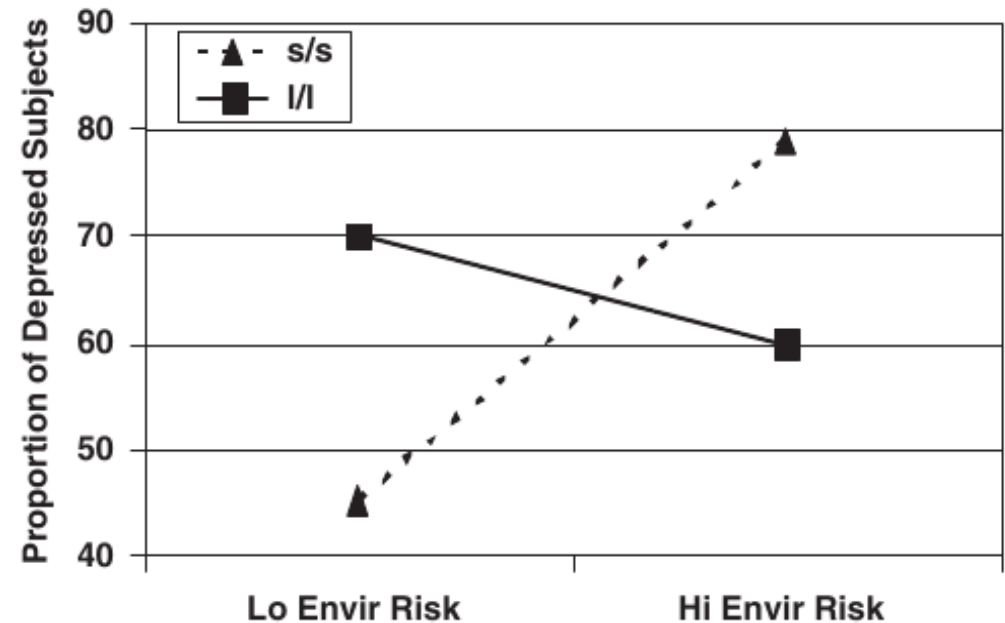
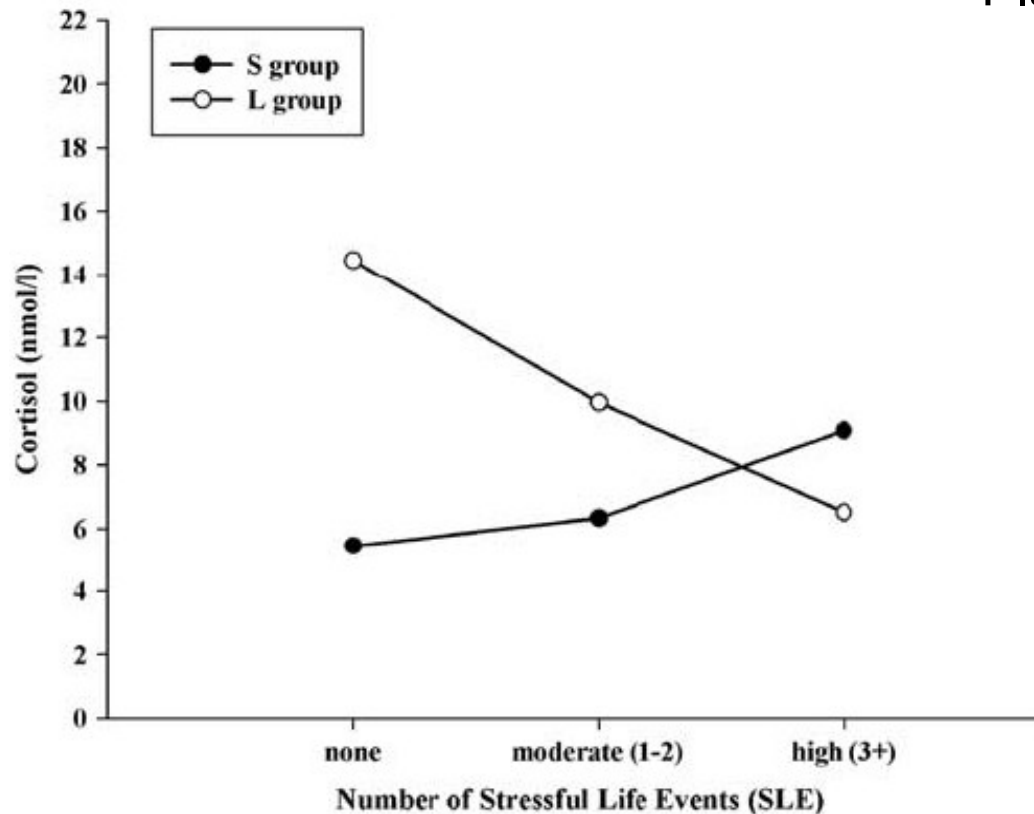


Figure 2 Proportion of female participants with a high level of depression by environmental risk group and 5-HTTLPR genotype (Eley *et al.*²⁸).

Az 5-HTTLPR hatása a stressz reaktivitásra: a környezeti faktor módosító hatása

“Plaszticitás modell”



Publikálva: Muller et al, 2011. Interaction of Serotonin Transporter Gene-Linked Polymorphic Region and Stressful Life Events Predicts Cortisol Stress Response. *Neuropsychopharmacology*

Nagyszerűen hangzik, ámde...

A közelmúltban elemzett, 30 évet felölelő követéses vizsgálat (Dunedin kohorsz)(Fergusson és mtsai, 2012) és meta-analízisek (Munafò és mtsai., 2009, Risch és mtsai., 2009) nem replikálták az 5-HTTLPR és stresszt okozó életesemények GxE hatását



A GxE Interfésze: Epigenom

- Epigenom: a genom öröklődő tulajdonságai amelyek nem járnak a DNS bázissorrend megváltozásával (DNS metilációs mintázat, hiszton acetiláció vagy metiláció), változás a génexpresszióban
- Különösen a egyedfejlődés korai szakaszában érzékeny (malnutrició, szülői gondoskodás hiánya, abúzus)
- Szövetspecifikus
- A változások akár a 3. generációban is észlelhetők (álatkísérletek, Crews és mtsai, 2011)

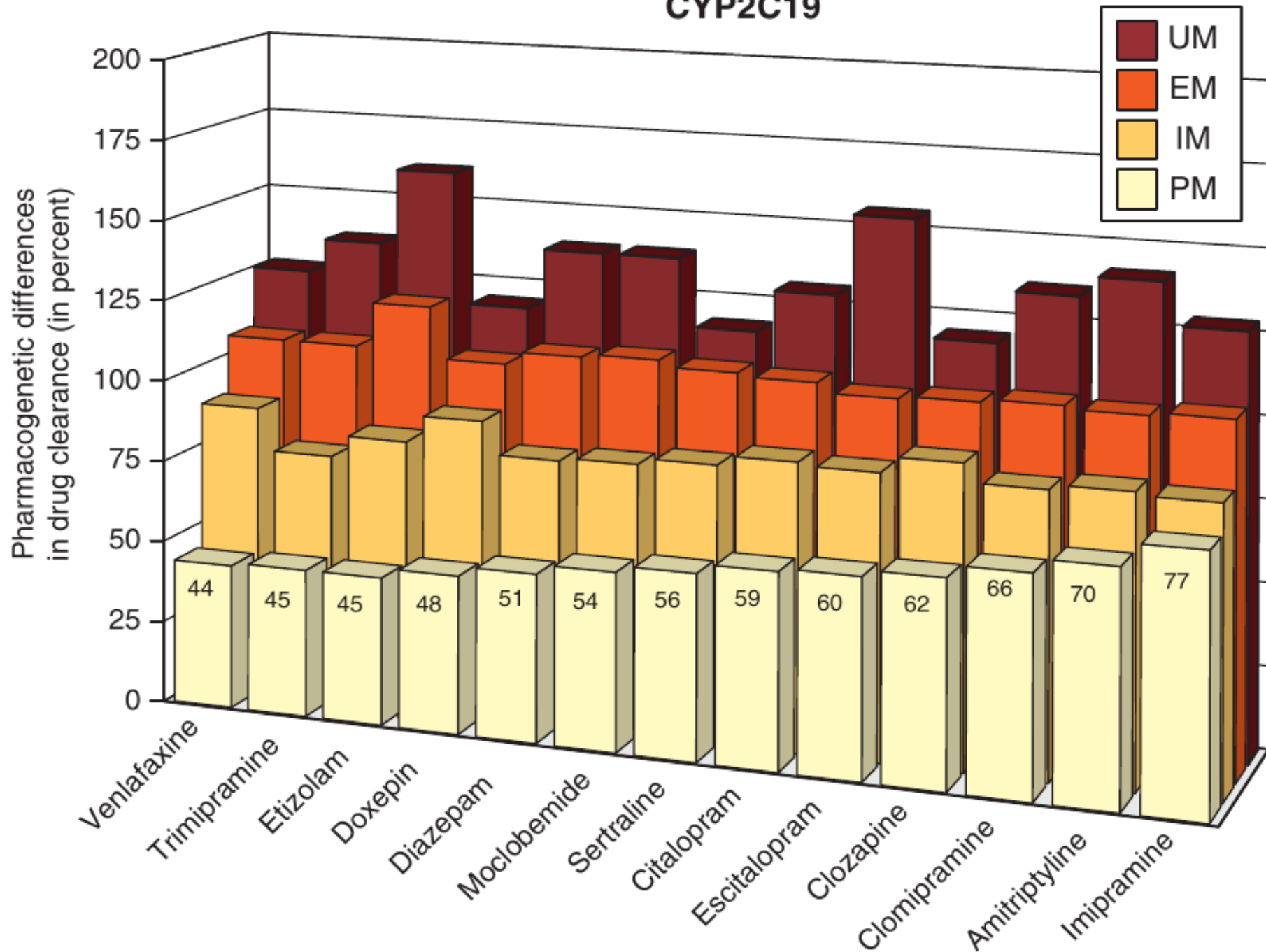
Epigenetikai bizonyítékok

- BDNF promoter metiláció asszociálható a major depresszióhoz (Fuchikami és mtsai, 2011), japán populáció, további replikáció szükséges
- A gyakori önkéntes testmozgás BDNF demetilációhoz vezetett a neuronokban (állatkísérlet, Pinilla-Gomez, 2012)
- Intenzív testedzés és következményes IL-1 β és TNF- α változás depressziós betegekben jobban bejósolta a remissziót, mint az SSRI (Rethorst és mtsai., 2012)

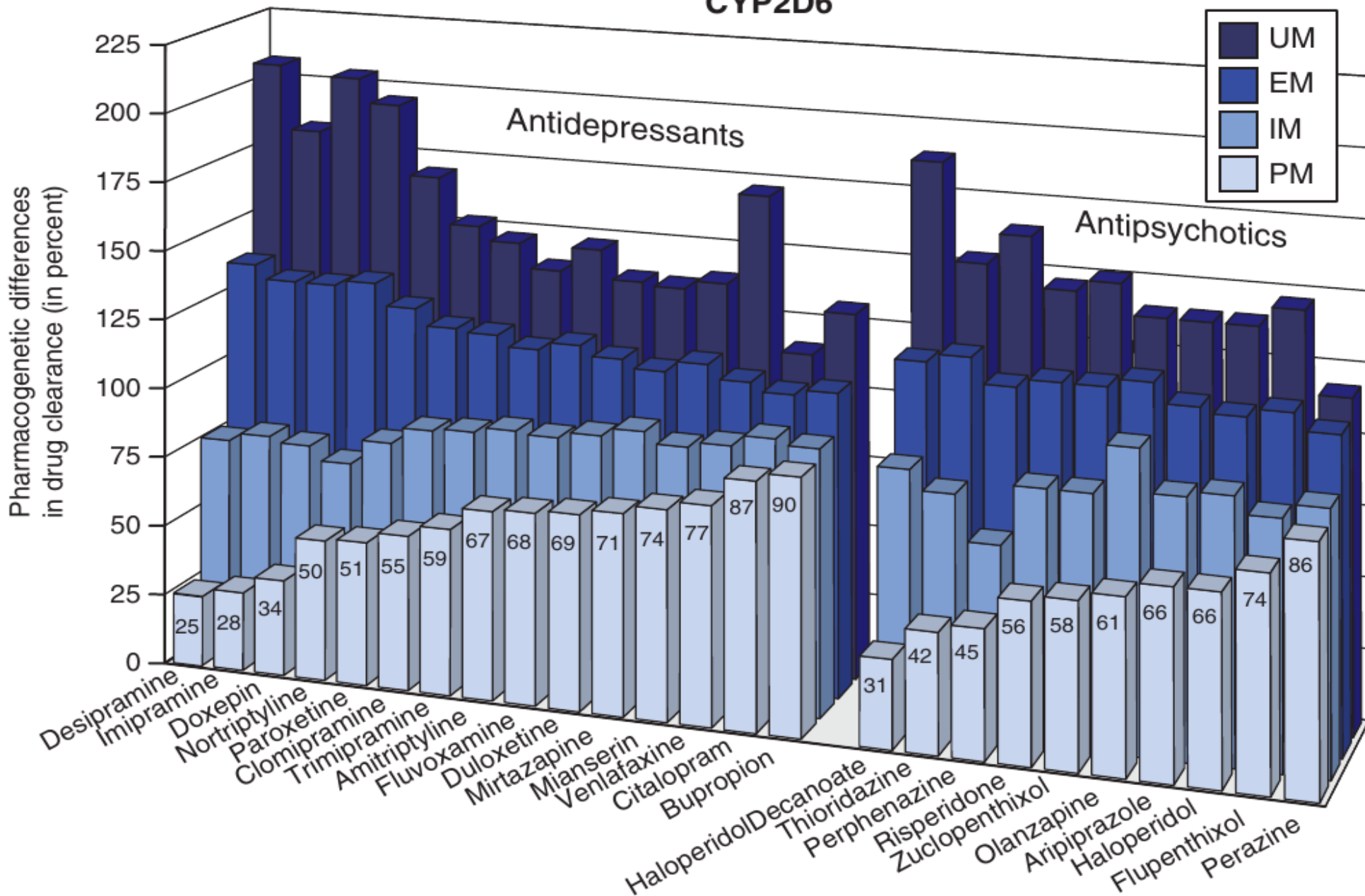
GxE és terápia

- Terápia is egy jelentős környezeti faktor, amely epigenetika módosulásokat eredményezhet
- Farmakogenetikai variációk meghatározhatják a terápiás választ (eg. COMT Val158Met, CYP2D6, CYP3A4, HTR2A hatása clozapinra adott válaszra)
- CYP2D6, CYP2C19 gyenge vagy ultrarapid metabolizálók személyre a szabott dózist igényelnek
- Mellékhatás rizikó: DRD2, DRD3, HTR2A, CYP2D6 tardív diszkinéziában, HTR2C az AP okozta testsúlynövekedésben, GRIA1 szexuális arousal diszfunkció az SSRI terápia mellett

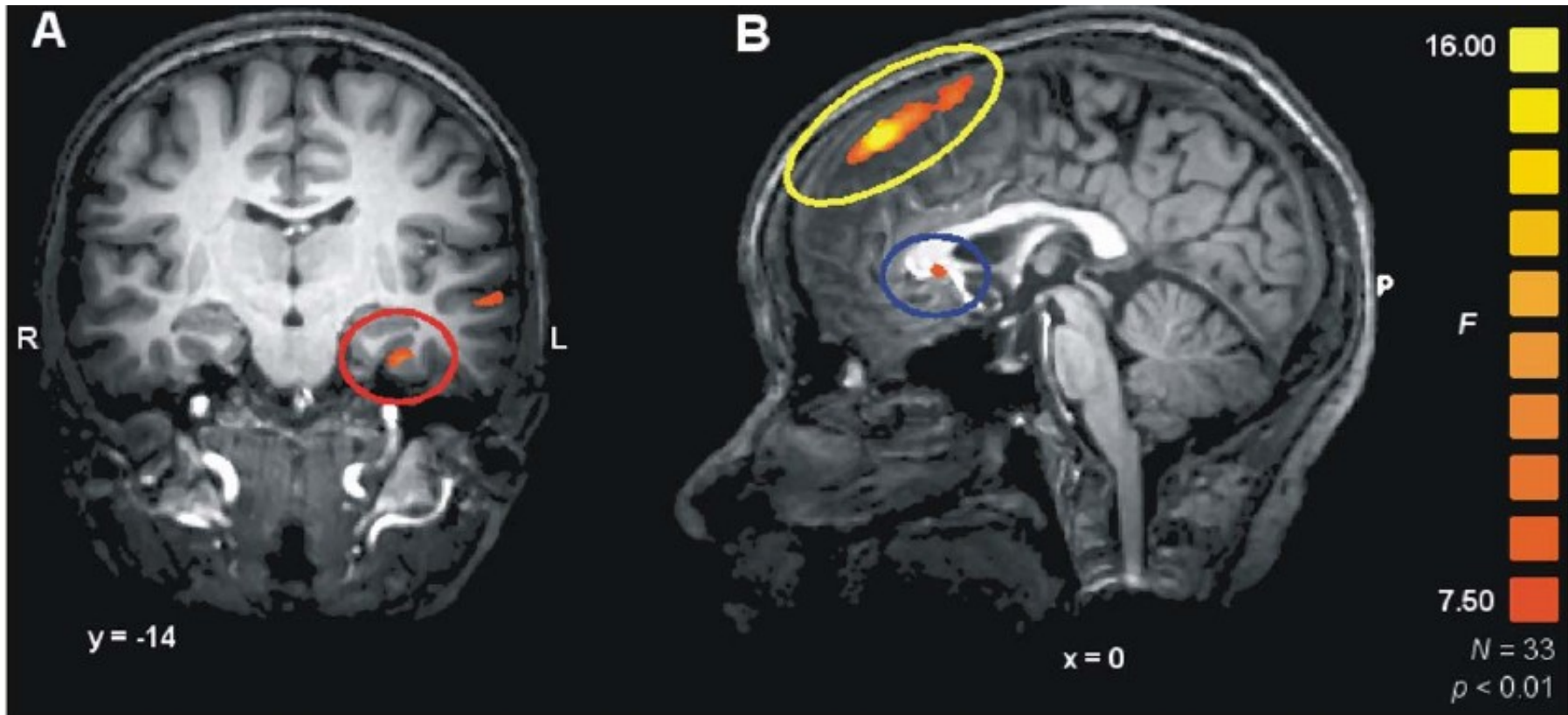
CYP2C19



CYP2D6

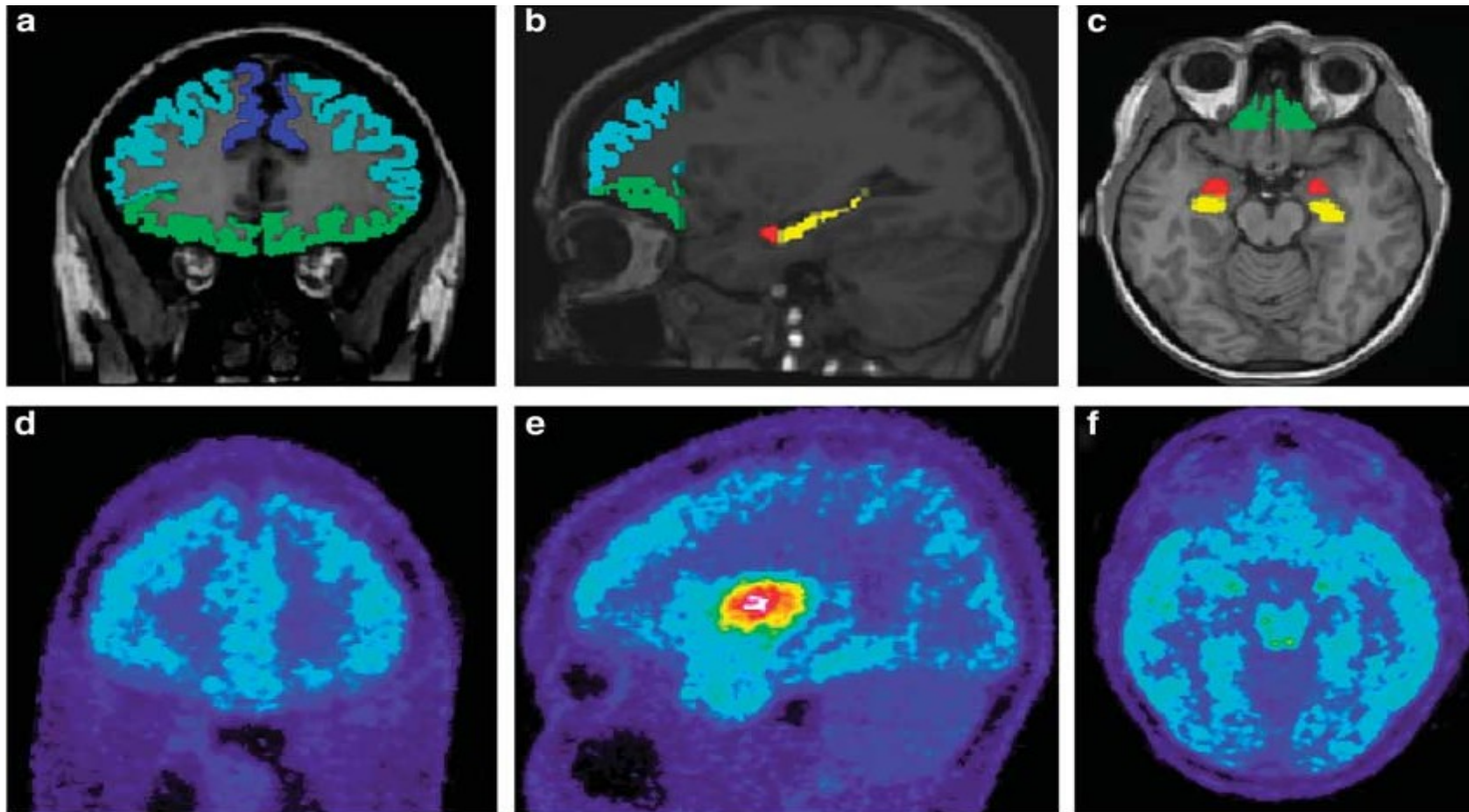


Aktivitásváltozás az amygdala, prefrontális kéreg és hippokampusz területén depressziós betegekben sikeres pszichodinamikus terápiát követően



Buchheim et al., 2012

Eltérés a D2 receptor kötésben szociális szorongásban szenvedő betegekben sikeres kognitív-viselkedésterápiát követően



Útravaló

- A genetikai és környezeti tényezők egyaránt rendkívül fontosak a pszichiátriai betegségek etiológiájában
- Szkizofrénia: magas heritabilitás, neuro- and szinaszisgenezisben érintett gének, (“disorder of connectivity”), bizonyított gén-környezet interakció a városi felnevelkedés és kannabisz esetén.
- Bipoláris zavar: magas heritabilitás, szinapszisgenezisben és regulációban érintett gének, nagyarányú közös genetikai faktor a szkizofréniaival
- Major depresszió: alacsonyabb heritabilitás, egyelőre tisztázatlan genetikai háttér, lehetséges, de kérdéses komplex GxE interakció a HTTLPR, stressz, esetleg más epigenetikai hatások között
- A gén-környezeti kölcsönhatások megértése a terápiás válasz és mellékhatások szempontjából is fontosak

Köszönöm a figyelmet!

pulay.attila@med.semmelweis-univ.hu