

Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов

Кибитов А.О.

Федеральный медицинский
исследовательский центр психиатрии и
наркологии им. В.П.Сербского



Москва
2016

Генетические исследования психических заболеваний (близнецовые, семейные, исследования приемных детей):

- ▶ высокие популяционные частоты: 1-15%
- ▶ накопление в семьях в виде семейной отягощенности,
- ▶ высокий уровень наследуемости (30-70%) при отсутствии влияния пола и возраста.
- ▶ существенный (45-85%) уровень прямого генетического влияния,
- ▶ **ВАЖНАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ**

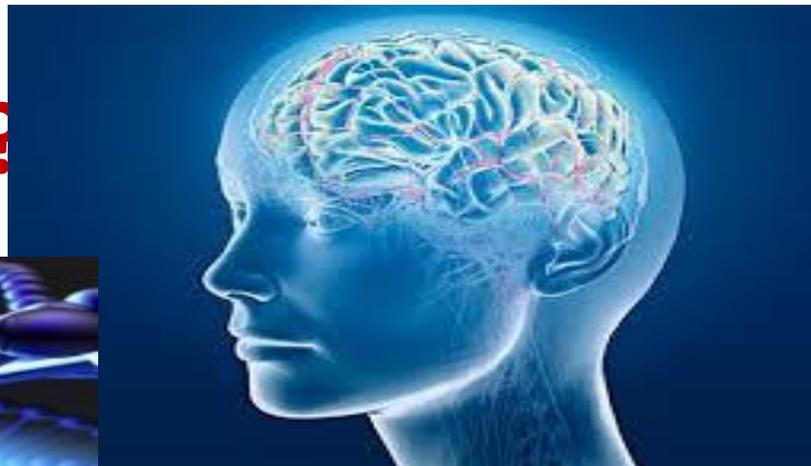
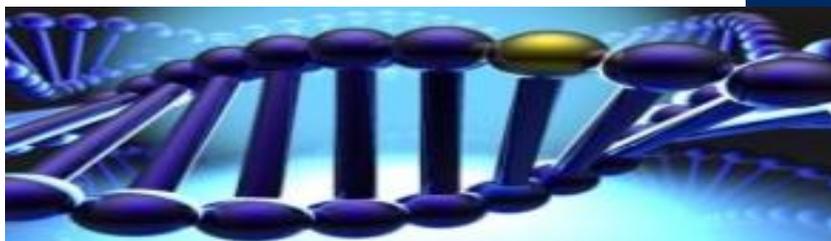


Молекулярно- генетические исследования психических заболеваний:

- ▶ анализ сцепления: хромосомные локусы
- ▶ **Гены-кандидаты** : классические представления о нарушениях нейромедиации и нейромодуляции, включая пострецепторные механизмы; внутриклеточные и синаптические процессы в нейронах; нейроэндокринная функция; функционирование глиальных клеток и проч.
- ▶ **Генетические данные, как оказалось, не подтверждают ни одну из теорий патогенеза (Flint J, Kendler KS,2014).**
- ▶ **КОНФЛИКТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, НЕТ РЕПЛИКАЦИИ ДАННЫХ**

- ▶ **полногеномные исследования GWAS:** однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в геноме, до 500 000 в одном анализе, выборки 5 000-13 000 человек, нет гипотезы,
- ▶ Ни одно из исследований не выявило достоверных сигналов на уровне генома ($p=10^{-8}$), маркеры могут лежать в области «бессмысленной ДНК», применение технологий «обогащения» и «анализа путей» выявляет разнообразные «влияния» генов совершенно различных функций.
- ▶ **КОНФЛИКТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, НЕТ РЕПЛИКАЦИИ ДАННЫХ**

КТО ВИНОВАТ?



ЧТО



Медицинская генетика: психические заболевания - часть обширного класса болезней с наследственным предрасположением.

- ▶ Ремиттирующий характер и нарастание тяжести с возрастом пациента
- ▶ Концепция генетической предрасположенности, семейная отягощенность, наследственные формы
- ▶ Генетический субстрат болезней предрасположения: феномен генетического полиморфизма, полигенный характер заболевания
- ▶ Концепция генетического риска
- ▶ Мультифакториальный характер: биопсихосоциальная модель этиопатогенеза

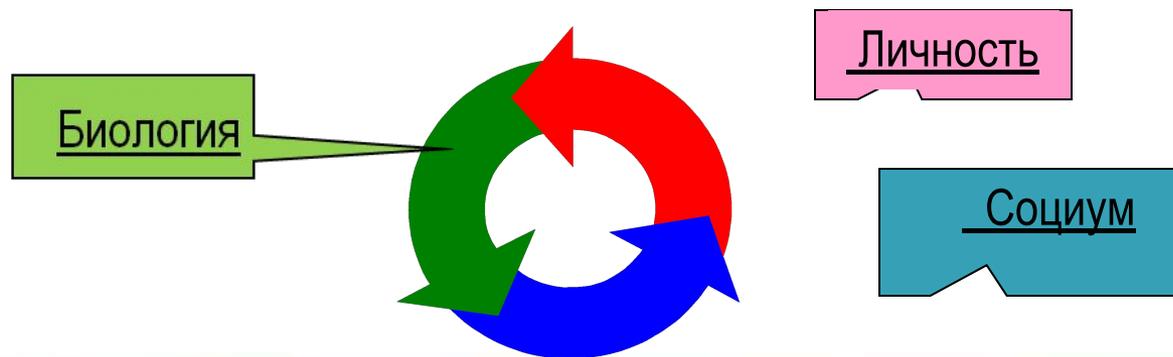
Биологическая предрасположенность: комплекс генетически обусловленных особенностей индивидуума, благодаря которым при совместном действии факторов этиопатогенеза заболевание развивается быстро и протекает злокачественно. Носит врожденный характер и закреплена генетически.

- ▶ Клиническое проявление: **семейная отягощенность** - наличие в роду пациента случаев этого же заболевания, количественная оценка отягощенности как «генетического груза»: плотность или степень отягощенности (количество больных кровных родственников) – отражает степень выраженности предрасположенности.
- ▶ Пример: не более 20% подростков, у которых один из родителей страдает психическим заболеванием, психически здоровы,

Мультифакториальный характер заболевания: наследуется биологическая предрасположенность, степень и характер ее проявления зависит от личностных и социальных факторов (биопсихосоциальная модель)

- ▶ Тип наследования предрасположенности: не подчиняется «менделевским законам», вероятно, полигенный
- ▶ **Генотип** (набор генов-участников этиопатогенеза)- сложный, «мозаичного» типа
- ▶ **Генетическая гетерогенность**- разные варианты сложного генотипа имеют сходные, но не одинаковые клинические проявления
- ▶ **Фенотип** (совокупность клинических признаков, связанных с наследственным фактором)- сложный.
- ▶ **Фенотипическая гетерогенность** - варианты сочетаний качественных, количественных и динамических клинических признаков порождают многочисленные близкие, но не одинаковые фенотипы.

- ▶ В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза (George Libman Engel ,1977 г.), формирование болезней предрасположения происходит при взаимодействии **трех доменов (групп факторов): биологического (генетического), личностного и социального,**
- ▶ Все домены важны для **возникновения, формирования, развития и поддержания** заболевания, и, с учетом их тесного взаимодействия, не могут рассматриваться отдельно, а представляют собой единый этиопатогенетический комплекс.
- ▶ **каждый из доменов имеет свой уровень генетического контроля.**



Биологические факторы - элементы систем жизнедеятельности (и сами системы). Существенно влияют на прочие домены и их эффекты

Уровни организации биологических факторов:

- ▶ Молекулярный-внутриклеточный
- ▶ нейрохимический (нейромедиатор - нейрохимическая система - взаимодействие нейрохимических систем)
- ▶ нейронный (нейрон-нейронная сеть-система нейронов-ядра головного мозга-взаимодействие систем)
- ▶ системный (нейрофизиологические системы-взаимодействие систем-поведенческие акты-память и обучение-мышление-разумная деятельность)
- ▶ **Уровень генетического контроля- до 90%.**

Личностные факторы- общие и (или) специфические особенности темперамента, характера, личности. Заметны уже в преморбидном периоде как проявления предрасположенности, непосредственно связаны с биологическими факторами

Уровни организации личностных факторов:

- ▶ особенности темперамента
- ▶ особенности характера
- ▶ личностные особенности-черты личности (personality traits)

Показатели наследуемости для черт темперамента и личности **составляют 30-60%**, суммарное влияние или взаимодействие многих генов.

Количественная оценка генетического влияния:

Психобиологическая модель индивидуальности С.Р. Клонинджера (Cloninger C.R, 1987): **Temperament and Character Inventory (TCI-240)**. Валидизирован в РФ (TCI-125) (Опросник черт темперамента и характера). Является шкалой для количественных измерений черт личности и активно используется в психогенетике. Четыре условные «оси» темперамента: "избегание ущерба" (harm avoidance), "поиск новизны" (novelty seeking), "зависимость от вознаграждения" (reward dependence), "упорство" (persistence).

Постулирована связь :

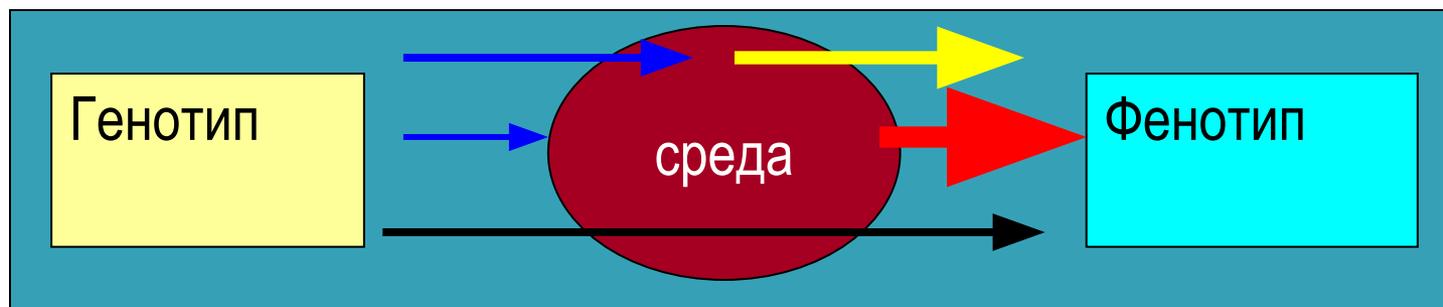
- ▶ **Поиск новизны** - Низкая активность **дофаминовой** системы
- ▶ **Избегание ущерба**- Высокая активность **серотонинергической** системы
- ▶ **Зависимость от вознаграждения**- Низкая активность **норадренергической** системы

Социальные факторы- общие и (или) специфические особенности микро- и макросоциального и глобального окружения

Уровни организации социальных факторов:

- ▶ Микросоциум- Макросоциум- Глобальный социум
- Влияние социальных факторов опосредуется биологическими и личностными факторами, через которые осуществляется **генетический контроль (20-30%) на уровне типов социального функционирования и социальной адаптации.**
- Имеется значительное генетическое влияние на **индивидуальный характер реакций на стресс и процессы социализации,** формирующие интегральный паттерн эффекта воздействия социальных факторов.

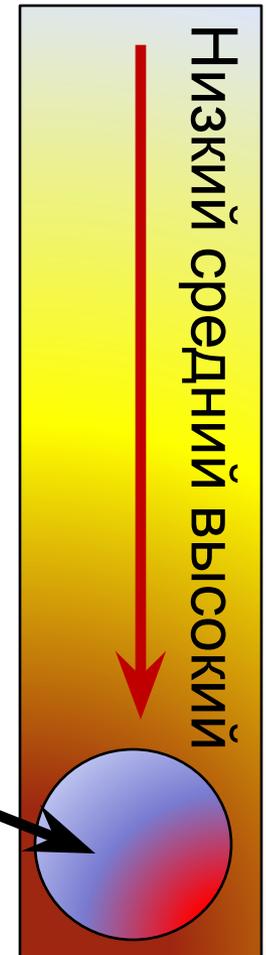
С учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза, роль генетического влияния приобретает критическое значение для конкретного индивидуума.



- ▶ Биопсихосоциальная модель- социализированная трактовка концепции ГЕНОТИП-СРЕДА

- ▶ **Генетический риск** болезней предрасположения, и психических заболеваний в том числе- **вероятность развития заболевания, обусловленная только генетическими причинами,**
- ▶ является следствием совместного участия многих генов, вклад каждого из которых не велик, однако общий эффект значителен и существенно влияет на возраст манифестации, клиническую динамику и уровень терапевтической резистентности.

- ▶ Уровень генетического риска имеет «спектральный» характер и встречается в популяции в разных вариантах: от минимального до максимального,
- ▶ наибольший уровень генетического риска имеют лица с высокой степенью предрасположенности - наибольшим давлением «генетического груза».
- ▶ вероятность выявления **наследственных форм заболевания** у таких индивидуумов существенно повышается.



- ▶ Высокий уровень генетического риска закономерно увеличивает и общий (мультифакториальный) уровень риска,
- ▶ **Уровень генетического риска является исходным и врожденным, а реализация риска - переход вероятности в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных доменов как «триггеров» или «модификаторов» риска.**
- ▶ **ВЫСОКИЙ** риск- минимальное воздействие
- ▶ **НИЗКИЙ** риск- максимальное воздействие
- ▶ **ПРОЧИЕ ВАРИАНТЫ РИСКА-** пропорциональное воздействие

- ▶ Генетическим субстратом болезней предрасположения считается феномен генетического полиморфизма: предполагается, что **носители разных полиморфных вариантов и их комбинаций имеют разный уровень генетического риска.**
- ▶ В рамках диагностических тестов, основанных на анализе ДНК, возможно выявление **молекулярно-генетических маркеров риска: полиморфных вариантов генов, носительство которых увеличивает вероятность развития заболевания.**

ПРОБЛЕМА: КТО ВИНОВАТ?



КТО ВИНОВАТ: ФЕНОТИП?

- ▶ Выявление и анализ специфических фенотипов необходимы для проведения молекулярно-генетических исследований, однако представляют собой сложную проблему для всех болезней предрасположения и особенно ***для заболеваний психической сферы, где не имеется валидных лабораторных и инструментальных тестов для количественного подхода к построению фенотипов.***
- ▶ Полезным может быть клинический подход, основанный на строгой дифференциальной диагностике и максимальной гомогенности групп сравнения для выявления и анализа **специфических фенотипов, субфенотипов и эндофенотипов**

ПРОБЛЕМА: КТО ВИНОВАТ?

- ▶ Эндофенотипы- измеряемые, количественные или ранговые переменные, биомаркеры, частично коррелирующие с заболеванием за счет общих генетических механизмов.
- ▶ Использование эндофенотипов полезно для выявления генов, изменяющих риск развития заболевания благодаря тому, что эти маркеры генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта гена и , возможно, уровень генетического влияния на них выше и лучше поддается статическому анализу.
- ▶ Примеры: данные нейровизуализации, электрофизиологические и когнитивные показатели.
- ▶ Перспективные и максимально близкие к генетическому уровню контроля: протеомные и транскриптомные эндофенотипы



- ▶ Субфенотипы - на основе дименсионального подхода и применения шкал и самоопросников, а также на основе отдельных симптомов
- ▶ Генетический анализ признаков заболевания по DSM-IV выявил разные генетические кластеры, связанные с разными признаками ОДНОГО заболевания
- ▶ Клиническая гетерогенность: при наличии нескольких генетических механизмов, обеспечивающих несколько клинических вариантов ([Flint J](#), [Flint J, Kendler KS.2014](#)), выявление генетического эффекта затруднено именно в результате невозможности клинической дифференциации и смешения пациентов, что приводит к снижению чувствительности всех генетических методов

ПРОБЛЕМА: КТО ВИНОВАТ?



КТО ВИНОВАТ: ГЕНОТИП?

- ▶ Уровень наследуемости не связан с тяжестью заболеваний, распространенностью и принадлежностью к психическим заболеваниям, аддикциям или пограничным психическим расстройствам: БАР (85%), шизофрения (81%), болезнь Альцгеймера (75%), зависимость от кокаина (72%), нервная анорексия (60%), зависимость от алкоголя (56%), зависимость от седативных средств (51%), зависимость от каннабиноидов (48%), паническое расстройство (43%), зависимость от психостимуляторов (40%), депрессия (37%), генерализованное тревожное расстройство (28%).
([Bienvenu O](#) (Bienvenu O. (Bienvenu O. J. et.al 2011).

ПРОБЛЕМА: КТО ВИНОВАТ?

- ▶ высокий уровень генетической корреляции между разными психическими заболеваниями, в т.ч. аддикциями и пограничными психическими расстройствами (**0,45-0,8**)
- ▶ большинство психических заболеваний имеют значительную генетическую общность, «геномные» заболевания (Stefansson H. et al. Nature. 2009)

Спектральный характер уровня генетического риска:

- ▶ ПРОФИЛАКТИКА: индивидуальный генетический риск заболевания
- ▶ ТЕРАПИЯ и РЕАБИЛИТАЦИЯ: индивидуальный вклад генетических факторов в патогенез заболевания («генетический радикал»), фармакогенетика



ПРОБЛЕМА: КТО ВИНОВАТ?

КТО ВИНОВАТ: СРЕДА?

- ▶ Этиопатогенетическая, клиническая и генетическая сложность психических заболеваний: по аналогии с понятиями **генома**, **протеома**, **транскриптома** и т.д., используемыми для характеристики целостности и сложности генетических систем и функций, полезной является концепция «**энвиroma**» (от англ. **environment**), с помощью которой можно описать также сложность и целостность факторов окружающей среды, активно участвующих как в развитии и становлении функций мозга, так и в механизмах психопатологии ([McOmish CE, 2014](#))
- ▶ Модификаторы и триггеры уровня генетического риска.
- ▶ Среда выявляет или гасит генетические эффекты

ПРОБЛЕМА: ЧТО ДЕЛАТЬ?

ЧТО ДЕЛАТЬ:

- ▶ Концепция «спектрального» характера генетического риска логично соотносится с размерной парадигмой диагностики психических заболеваний и позволяет **выявить критическую роль генетического влияния** в формировании психической патологии **с возможностью его количественной оценки.**
- ▶ Возможности анализа «спектральных» характеристик генотипа и фенотипа в контексте взаимодействия со «средой» в парадигме биопсихосоциальной модели
- ▶ Выявление наследственных форм заболеваний путем отбора клинических признаков с максимальным генетическим влиянием

ПРОБЛЕМА: ЧТО ДЕЛАТЬ?

Анализ генетических факторов риска, выявление наследственных форм психических заболеваний и генетических маркеров высокого риска их развития в целях профилактики и повышения эффективности терапии возможны:

- ▶ на основе двумерного подхода к диагностике
- ▶ количественных методов анализа взаимодействия доменов биопсихосоциальной модели
- ▶ с применением валидизированных инструментов в рамках строгого доказательного дизайна.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

