

# Взаимодействие «ген-среда» при тревожных и аффективных расстройствах

Тимур Сюняков

к.м.н., старший научный сотрудник

Лаборатория фармакологической генетики

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

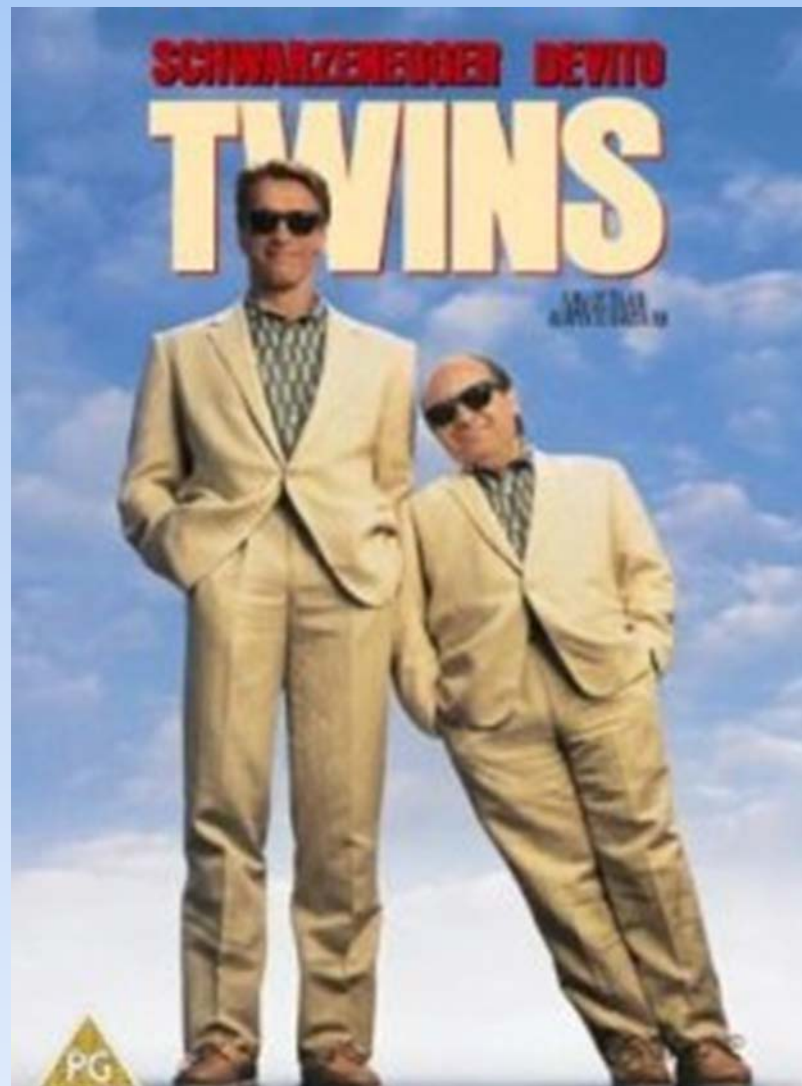
Школа молодых психиатров

Суздаль, 2015, 21 апреля

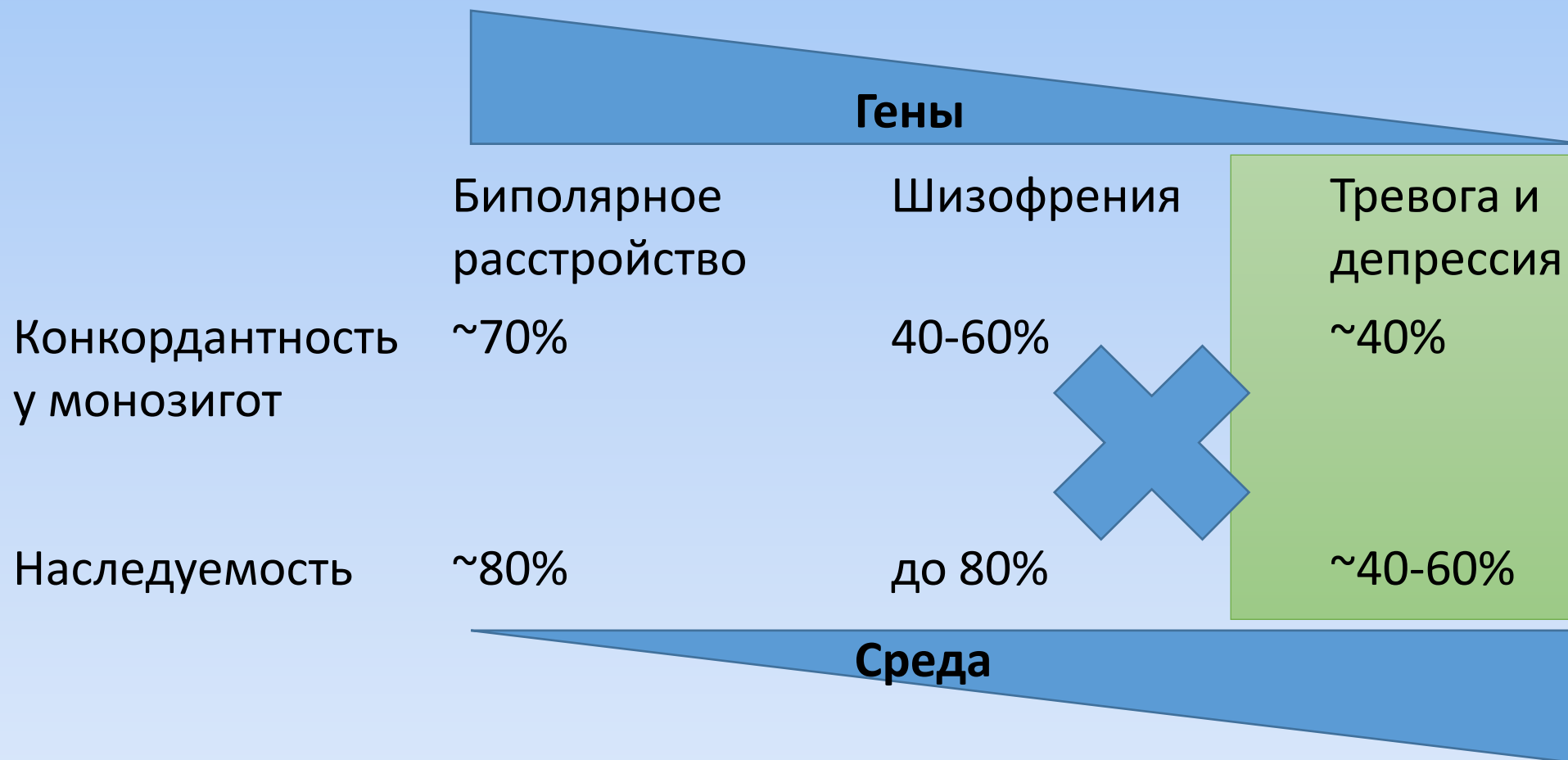
# Близнецовые исследования в психиатрии

	Биполярное расстройство	Шизофрения	Депрессия Тревога	
Конкордантность у МОНОЗИГОТ	~70%	40-60%	~40%	
Наследуемость	~80%	Up to 80%	~40-60%	
	Bertelsen, 1977 Kendler et al. 1993	Gottesman, Shields 1982 Gottesman, 1991	Allen MG, 1977 Kendler KS et al, 1995 Kendler et al., 2006	Hettema at al, 2001 Scherrer et al., 2000

Но гены – еще не все



# Роль средовых факторов



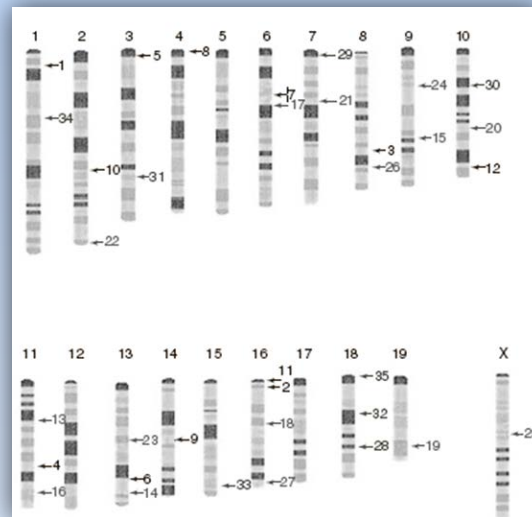
# Эволюционная целесообразность тревоги и страха

Принцип «пожарной сигнализации»



- Сохранение жизни индивида

- Передача генетического материала по наследству

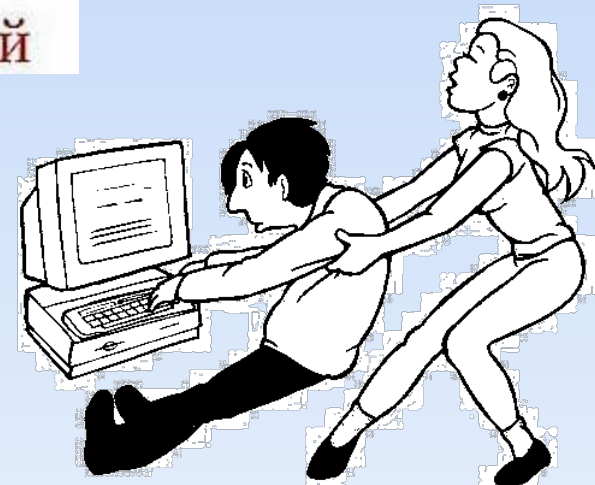
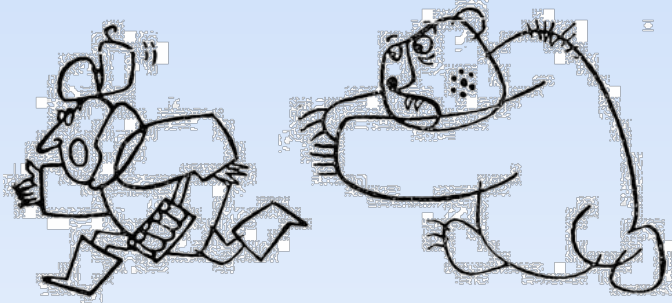


- Сигнальная функция

- Сохранение вида (сохранение аллели в генофонде популяции)

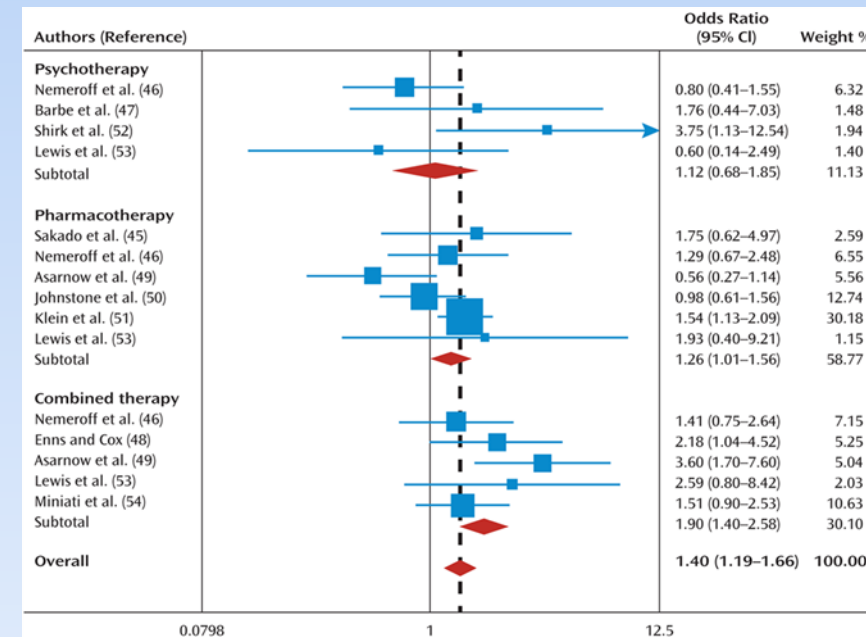
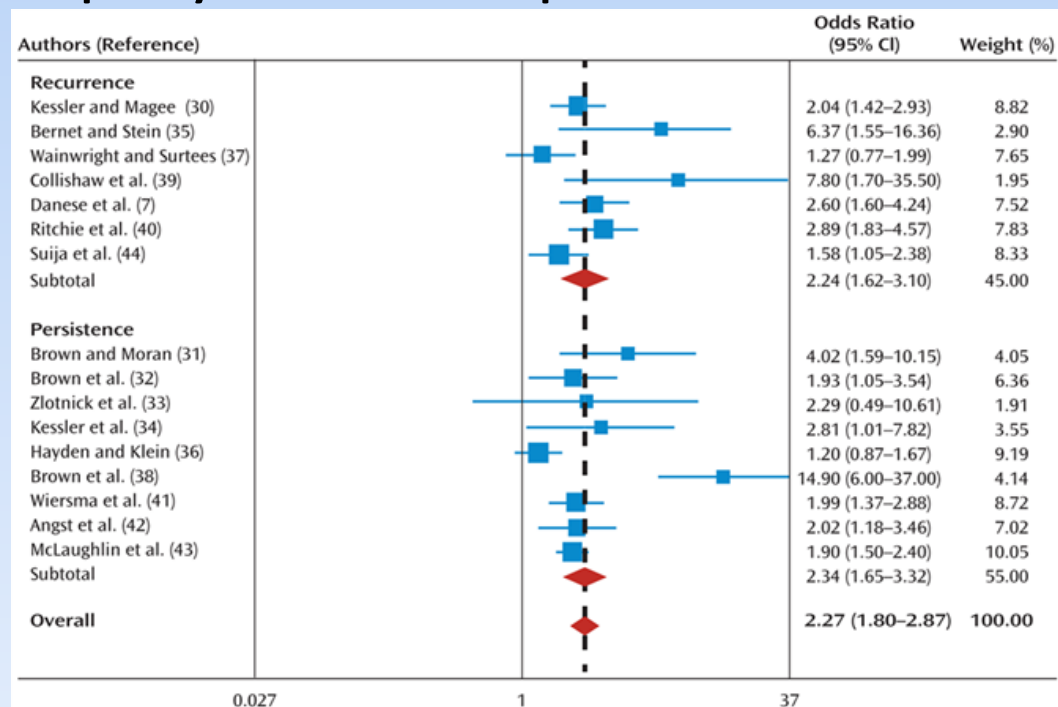
Накопление «генов тревоги» в популяции

# Условия эволюционной адаптации и стрессы современного мира



# События жизни как фактор риска депрессии

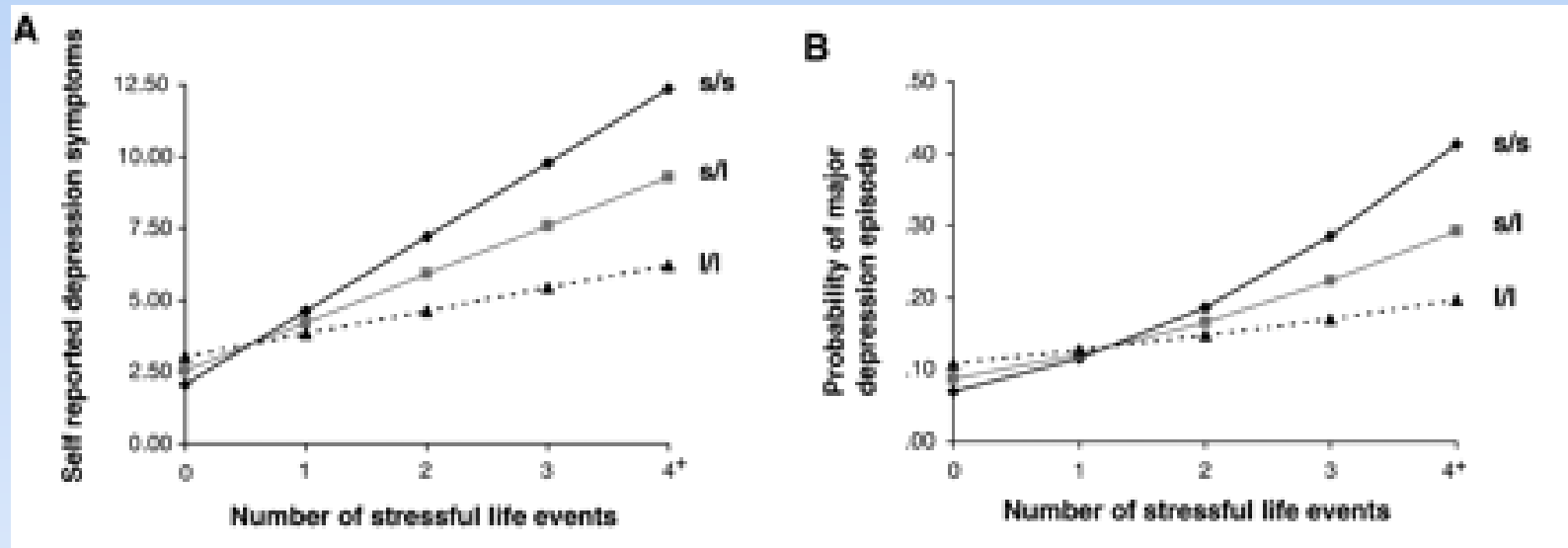
- Ассоциация между событиями жизни (особенно **неблагоприятных факторов в детстве**) Kessler. Annu Rev Psychol. 1997;48:191-214.
- **Детские травмы** – неблагоприятный прогноз течения и результатов терапии



# Взаимодействие Ген x Среда и риск депрессий

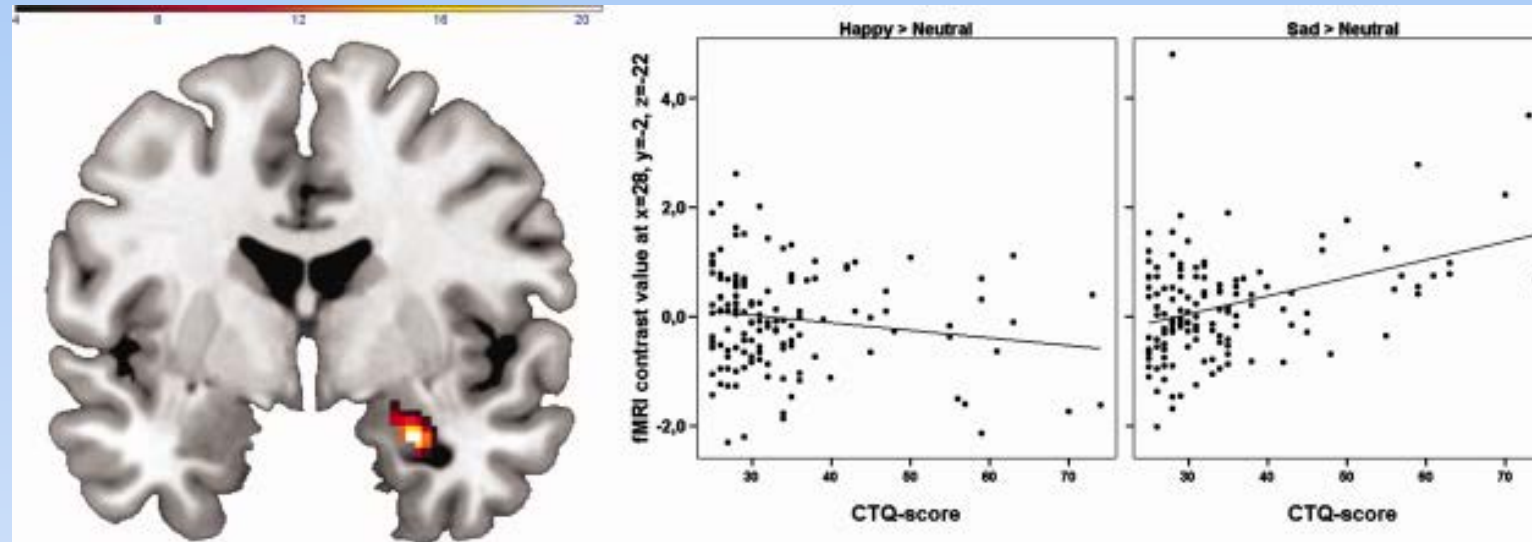
## The Dunedin Study

х4 риск депрессии у носителей s/s аллели у лиц с 4 или более стрессовыми событиями жизни





# Когнитивные «шрамы» детских травм на процессинг эмоций



Когнитивная уязвимость как маркер депрессии и тревоги

# Роль материнской заботы в импринтинге стресс-реактивности

- У животных

Низкая забота		Высокая забота
↓	Обратная связь НРА	↑
↓	Экспрессия глюкокортикоидных рецепторов	↑
↓	Тревожное поведение	↑

- У людей: ↓ экспрессии GR среди жертв суицида, у которых в детстве имелось насилие
- В детстве высокая/низкая экспрессия GR опосредована транскрипционного фактора NGFI-A
- Сниженная экспрессия GR (метилирование участка связывания транскрипционного фактора) **сохраняется** во взрослом возрасте

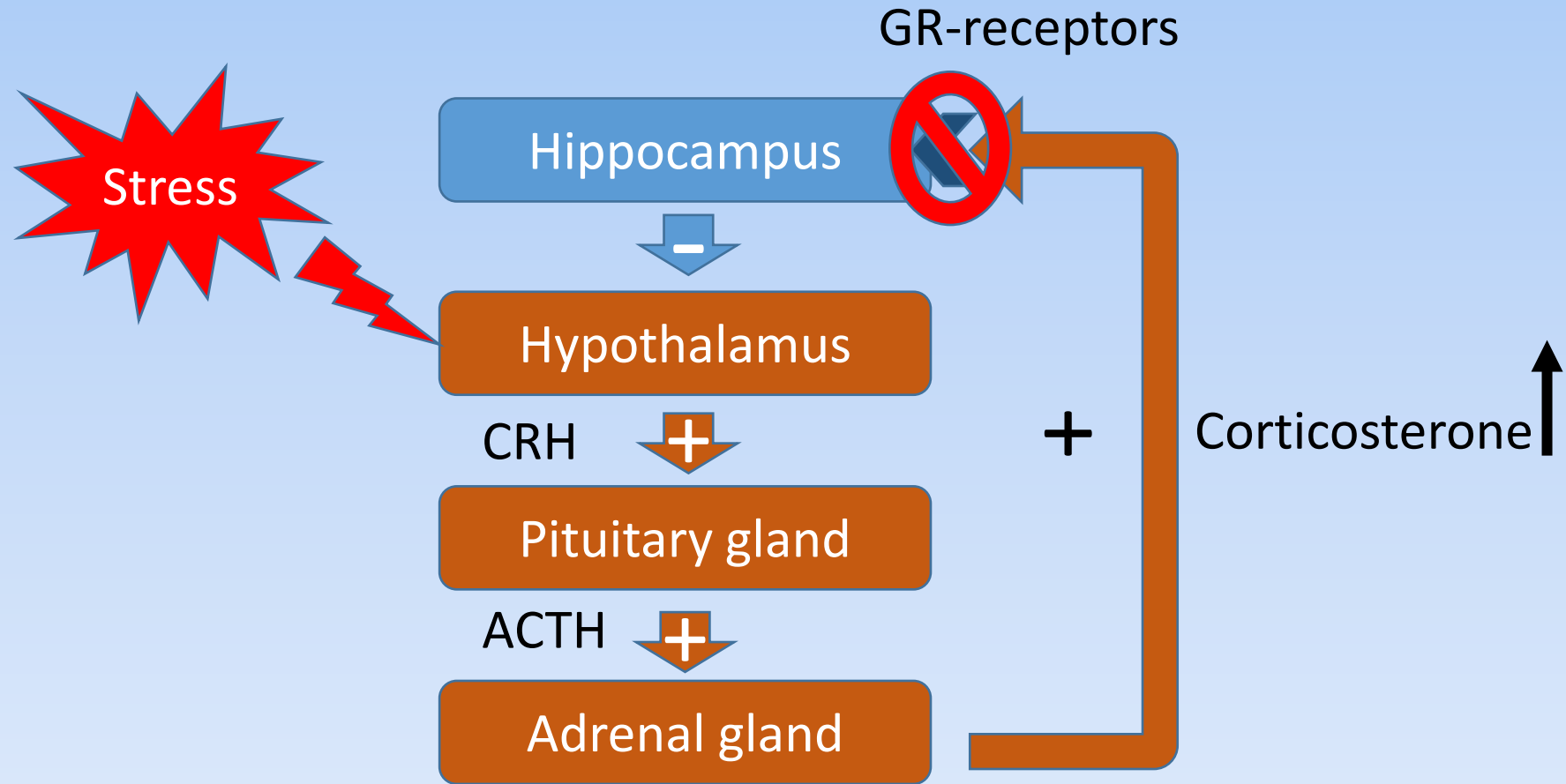
Champagne et al., *Physiol Behav.* 2003;79(3):359-71

McGowan et al., *Nat Neurosci.* 2009 Mar;12(3):342-8

Hellstrom et al. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1601):2495-510

Weaver et al., *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024:182-212

# Следствия низкой экспрессии GR

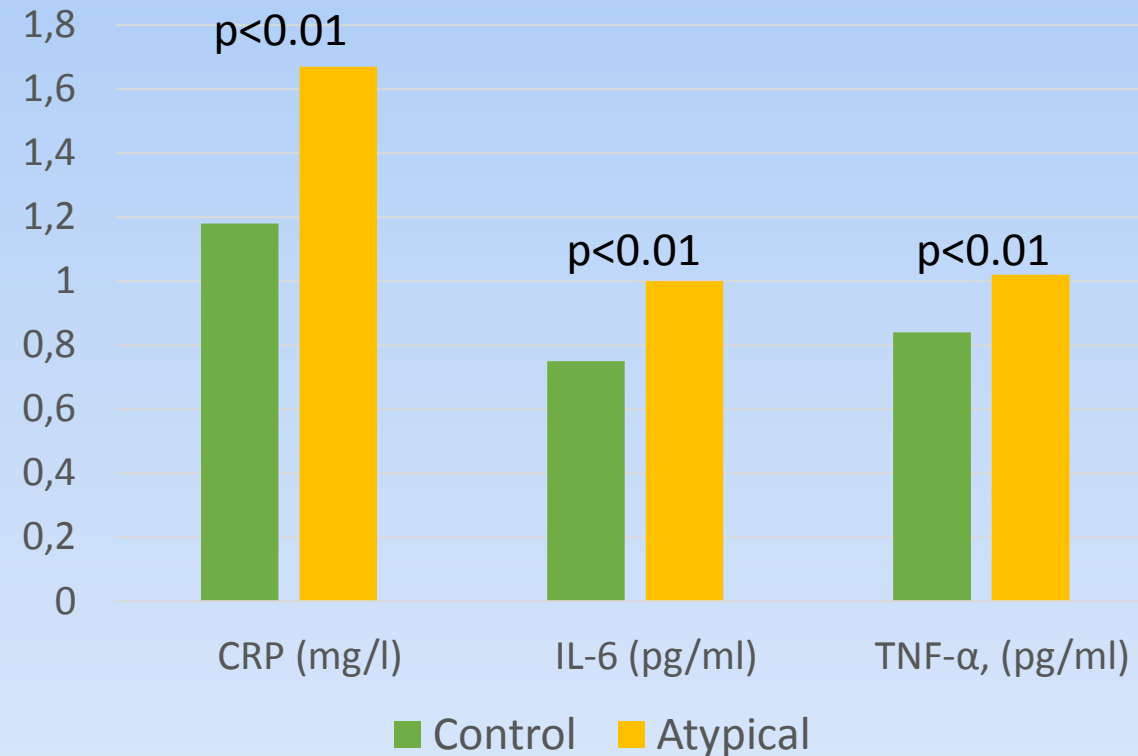


# Таким образом...

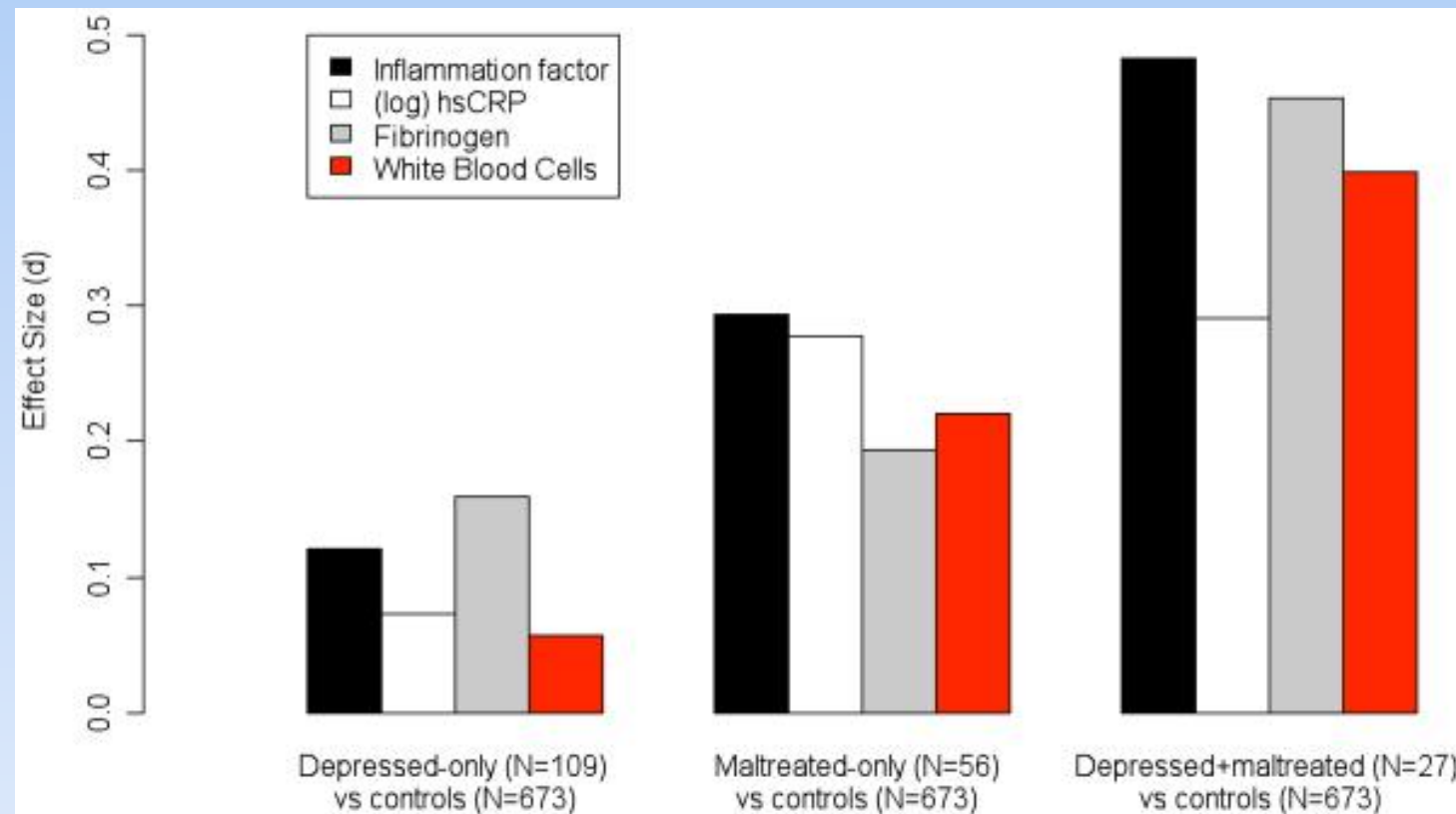
- Ранние стрессы имеют эффект длиной в жизнь
  - Импринтинг стресс-реактивности
  - “Лимбические шрамы” на процессинг эмоций даже у здоровых с формирующейся невротизацией
- Ранние стрессы являются фактором риска депрессии и оказывают комбинированный эффект с известными генетическими факторами риска
- Негативный прогноз в отношении течения и исхода

Но это не может полностью объяснить течение болезни  
(в частности, повышение риска с каждым последующим эпизодом,  
увеличение длительности эпизодов, сокращение ремиссии)

# Иммунные процессы и депрессия

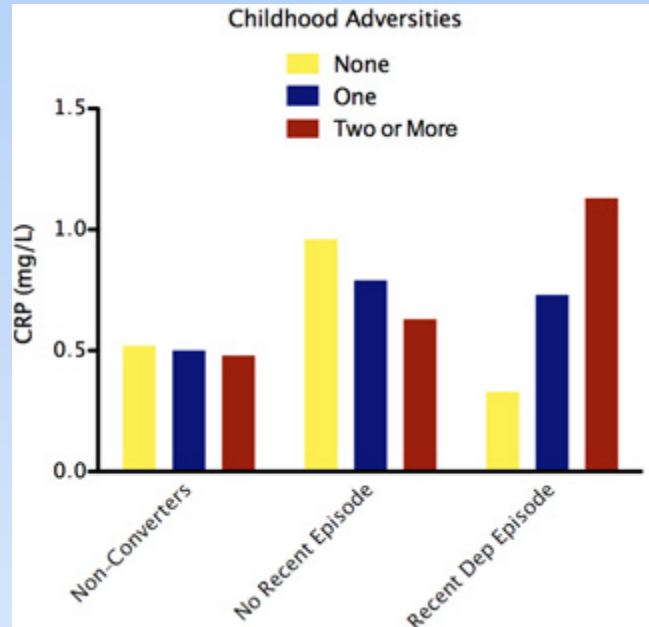


# Иммунные процессы – связующее звено между ранними стрессами и депрессией

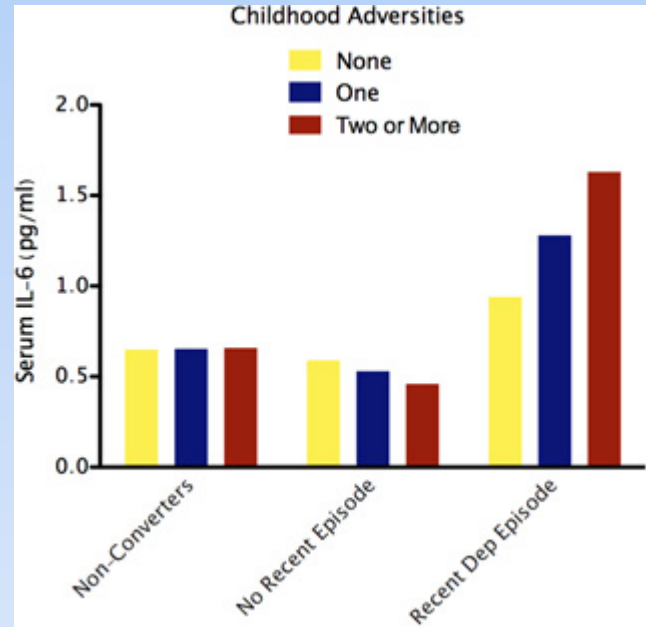


# Взаимодействие иммунных процессов, числа стрессовых факторов и депрессий

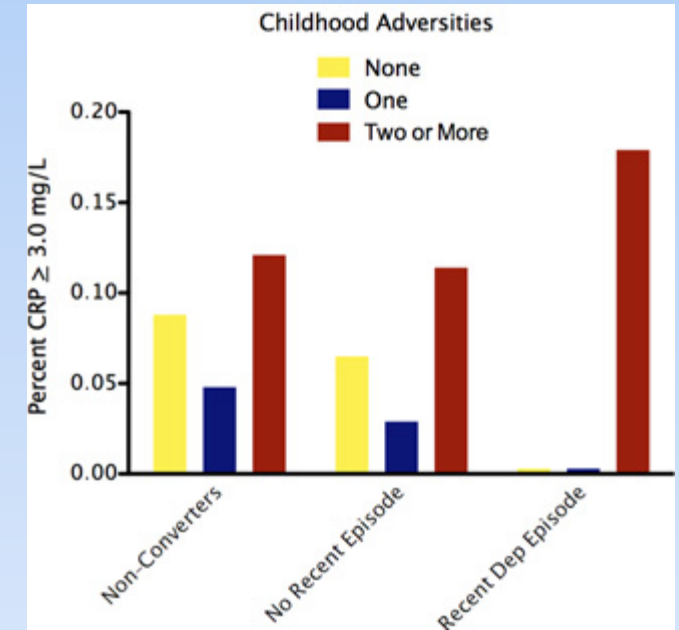
## Концентрация CRP



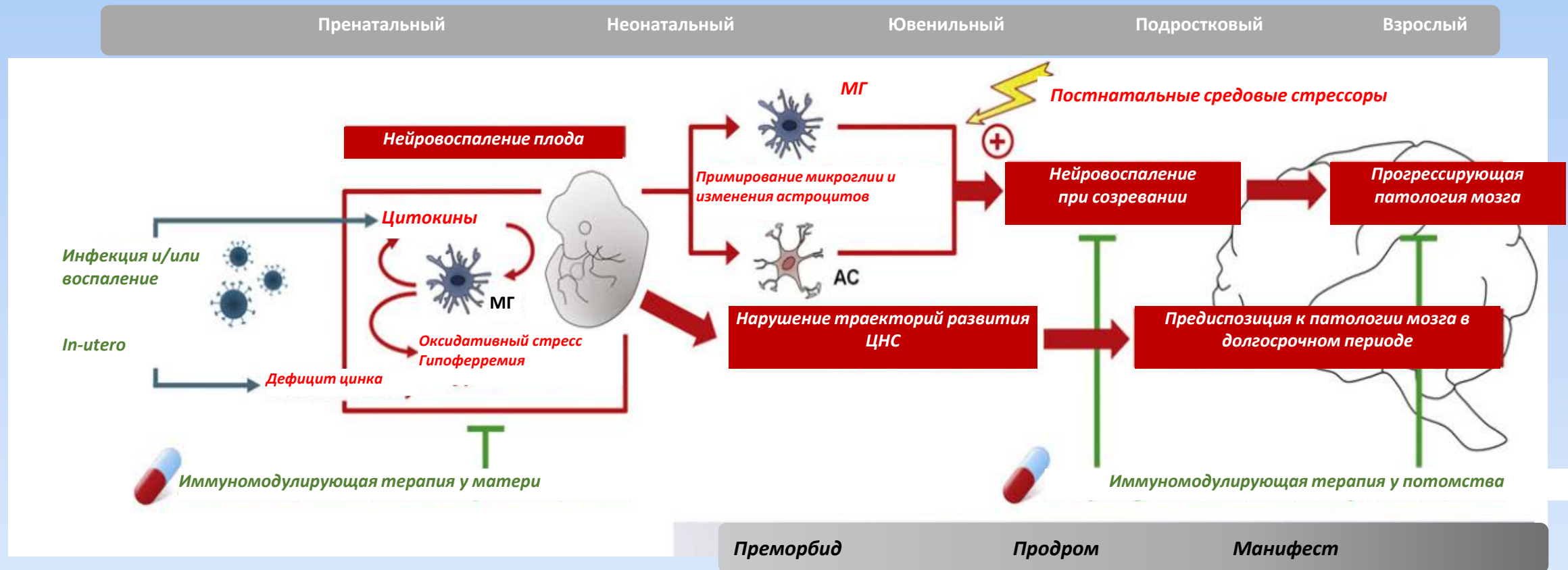
## Концентрация IL-6



## Доля больных с CRP > 3 мг/л



# Роль пренатальной инфекции в развитии и прогрессировании психических расстройств



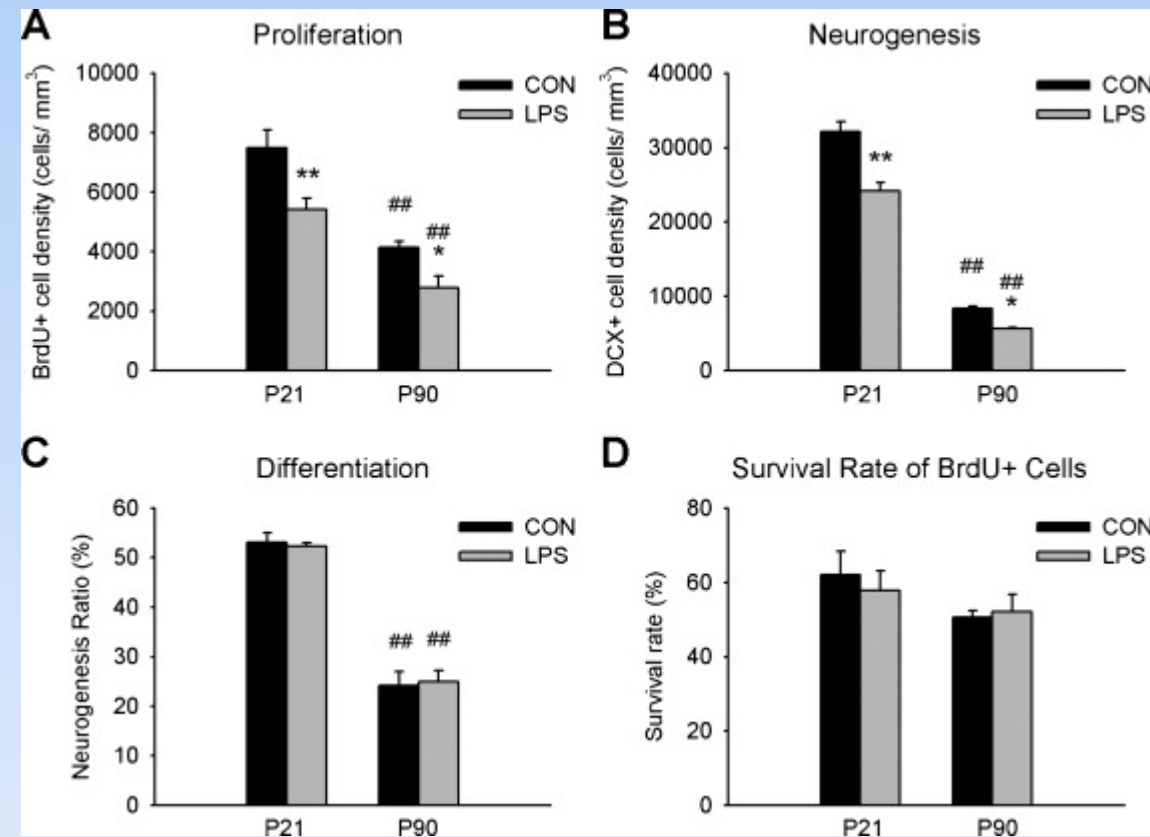
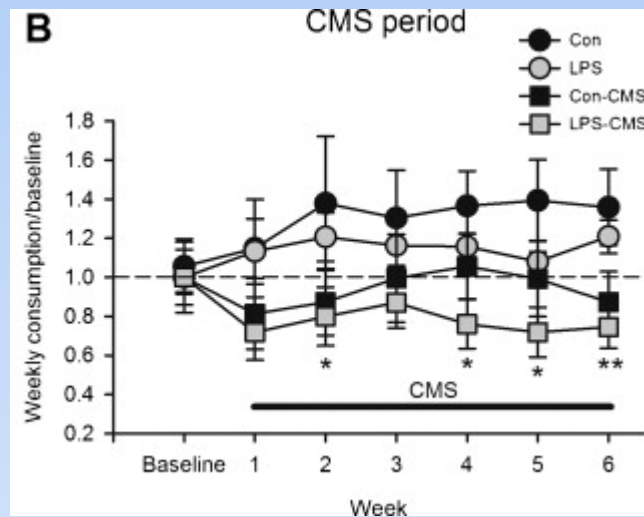
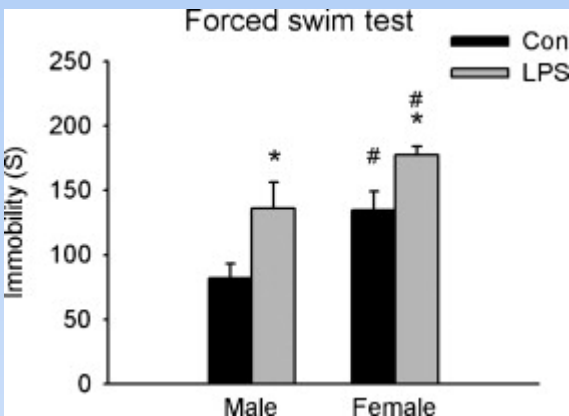


# Модель «двойного удара» иммунной активации при депрессии

## Поведение

## Ангедония

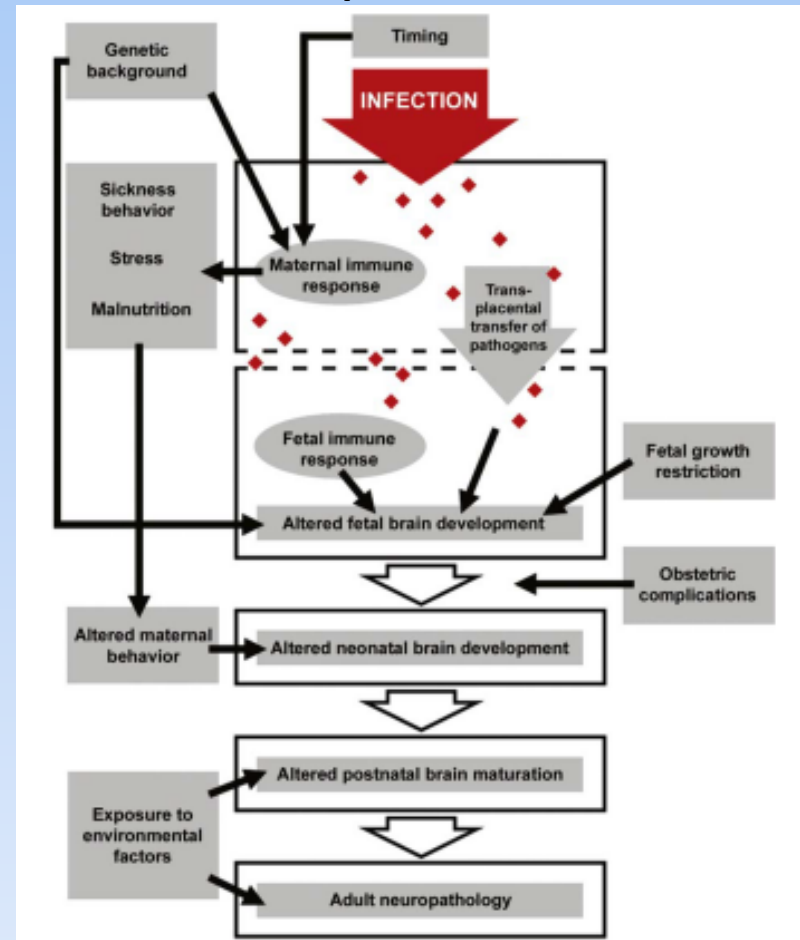
## Нейрогенез



# Повышение риска депрессии под влиянием хронического воспаления

- Влияние провосполительных цитокинов на лимбическую систему
- Активация кинуренинового пути метаболизма триптофана приводит к снижению продукции серотонина
- Нейродегенерация, снижение выживаемости нейронов
- Снижение экспрессии GR
- Увеличение продукции CRH
- Эпигенетическое метилирование гена 5HTTLPR

# Комбинированный эффект генетической предрасположенности, воспаления и ранних стрессов на риск депрессии



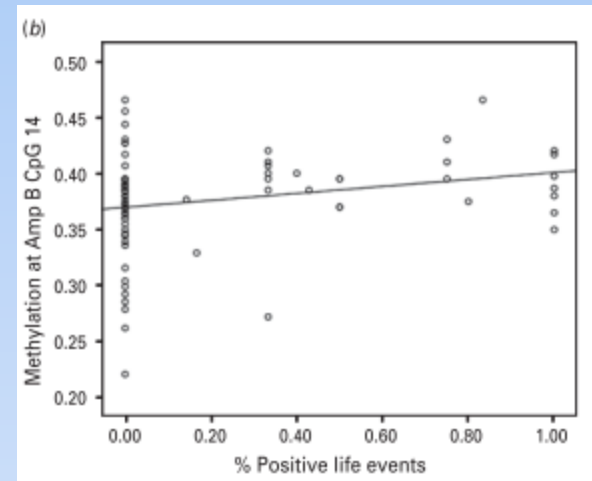
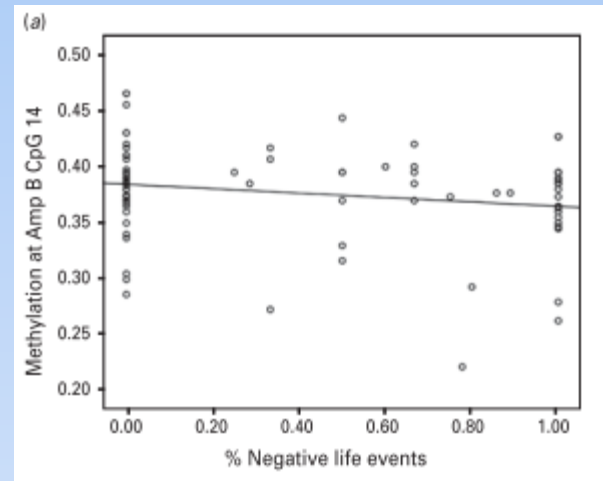
# Трансляционная значимость

- Расширение понимания патогенеза
- Более точное моделирование болезней
- Обнаружение новых мишеней лекарственного воздействия
- Изменение терапевтических парадигм в будущем

# Примеры новых мишеней

- Противовоспалительные препараты
  - Аспирин в комбинации с флуоксетином ускоряет наступление антидепрессивного действия и в эксперименте, и в клинике.
  - Целекоксиб
  - Антагонисты TNF- $\alpha$

# Влияние позитивных и негативных факторов жизни на эпигенетические процессы



Domschke, K. et al. The international journal of neuropsychopharmacology. 2012; 15 (9) p. 1217-28