

Нейроонтогенетические истоки шизофрении в потемках геномной медицины

Представления о дебюте шизофрении задолго до манифестации клинических завершённых синдромов восходит к учениям Крепелина, который предложил теорию о том, что девиантное поведение подростков, которые позднее обнаруживали феномены *dementia praecox*, является проявлением болезни в тот (пубертатный) период. В 20-е годы профессор психиатрии и невропатологии Гарварда, E. Southard, интерпретировал найденные им невропатологические изменения в ткани головного мозга больных шизофренией как исходную точку патогенеза. Влиятельный бостонский невропатолог и психиатр L. Bender в 1940-х назвал шизофрению «врожденной энцефалопатией». В 60-е годы в Университете Калифорнии в Лос-Анжелесе V. Fish начал серию значимых исследований групп риска среди детей, в ходе которых выделил неврологическую «недоразвитость» как отличительную особенность таких пациентов в раннем детском возрасте.

В 1986 году в статье под названием «Патогенез шизофрении: нейроонтогенетическая теория»¹ я тщательно обдумывал вышеописанные идеи в контексте двух традиционных принципов неврологии: нейроанатомическая локализация функции и клиническое значение созревания мозга. Также я доказывал, что шизофреническое «поражение» возникает еще в раннем возрасте, захватывая нейронные сети, и не имеет единого этиологического фактора, и эта самая биологическая гетерогенность индивидуально отражается на течении патологического процесса.

Я предпринял попытку развить эту тему год спустя в статье «Вклад нормального развития головного мозга в патогенез шизофрении»², утверждая, что патология, ассоциированная с шизофренией может появиться в период раннего детства, но в то же время это – недостаточное обоснование болезненного состояния, развивающегося в последствии. Я подчеркнул определяющую роль развития мозга в клинической картине психоза и предположил, что в шизофрении уникален не патогенез или этиология, но связь патологии с созреванием систем головного мозга.

Кроме того, я выдвинул провокационное предположение, что патология при шизофрении «не определяет конкретный эпизод или болезнь целиком, но является одной из точек приложения онтогенетического спектра, в который по генетическим или каким-либо другим причинам попадет 0,5% населения». Другими словами, шизофрения не является болезнью в общем понимании этого слова, она отражает количественный психологический дефицит, образовавшийся в ходе развития, некий «каркас, который, судя по всему, передается по наследству».

Связь специфических генов с шизофренией позволила более детально подойти к теме, обсуждавшейся мной и P. Levitt в 2011 году.³ Исследования структуральных хромосомальных дефектов, например, при велокардиофациальном синдроме, синдроме Клайнфельтера или делеции NRXN1, продемонстрировали многообразие клинических проявлений («плейотропию»), ассоциированных с каждым из этих генетических факторов, как в случаях шизофрении, аутизма или отставания в интеллектуальном развитии. И поскольку шизофрения – не просто какие-то индивидуальные особенности, а выставяемый диагноз, мы решили, что не стоит рассматривать шизофрению как болезнь, а скорее, как особое состояние, как особый вариант нейроонтогенеза и функций мозга, обусловленных альтернатив-

ной траекторией его развития, как при аутизме или умственной отсталости. Более детальное понимание генетики и эпигенетики привело к осознанию, что шизофрения представляет собой онтогенетический континуум, наравне с другими нарушениями поведения, начинающимися в детстве, включая аутизм, умственную отсталость и эпилепсию, возникших, возможно, в результате наложения биологических факторов риска в разной их комбинации. При этом для шизофрении характерно наименьшее генетическое «искажение» по сравнению с другими нарушениями развития. Мы экспроприровали концепции C. Waddington в дальнейших предположениях о том, что подобно продвижению индивида по его траектории развития, «малейшие изменения курса, начиная с ранней клеточной дифференцировки и формирования микросхем, потенцируются и усложняются по мере созревания фенотипической результирующей и включения в цепь все более сложных функций». Мы предположили, что при шизофрении имеются отклонения на молекулярном уровне, которые приводят к задержке созревания механизмов по регулированию кортикальных микросхем, которые включают в себя взаимодействие глутамата и ГАМК-нейронов (что сейчас относят к «балансу нервных процессов»).

В качестве подспорья к этому мнению, я нашел статью Owen и O'Donovan⁴, которая оказалась очень своевременной и информативной. Эти ученые были в авангарде эпохи знаменательных исследований в области генетики, основанных на быстро развивающихся молекулярных технологиях изучения генетической изменчивости и возможности использования больших выборок и контрольных групп, сформированных группами ученых, обменивающихся данными через международные научно-исследовательские центры. Результаты этой работы навсегда изменили внешний облик исследований в психиатрии, сделав из изначально исключительно феноменологической дисциплины по настоящему научную с объективными взглядами на этиопатогенетические механизмы.

Ключевая тема обсуждения – представление о нейроонтогенетическом градиенте, биологическом и генетическом перекресте между шизофренией и другими нейроонтогенетическими расстройствами, такими как аутизм, СДВГ, умственная отсталость и эпилепсия. Эта активно развивающаяся идея в настоящий момент подкреплена доказательствами о сравнительно редких, но предположительно патогенных генах и геномных областях, связанных с каждым из вышеописанных синдромов, при этом груз патогенной изменчивости был выше при умственной отсталости, чем при аутизме, а при аутизме – больше, чем при шизофрении.

Это потенциально выдающиеся открытия. Также примечательно, что общие генетические ассоциации этих расстройств захватывают большую часть генома, обуславливая множество различных вариантов генетических факторов риска. В целом, согласно выводам исследования, результаты демонстрируют вовлеченность онтогенетического «искажения» в развитие нейроонтогенетических расстройств. При этом, чем сильнее искажение, тем сильнее воздействие на функциональность и адаптацию. Однако, не совсем согласуется с этой точкой зрения совпадения между распространенными вариантами генов и спектром расстройств, связанных с нарушениями развития. Последние

данные говорят о том, что большую часть генетического риска шизофрении составляют распространенные варианты генов, и совпадения между традиционными нейроонтогенетическими расстройками, например, умственной отсталостью и аутизмом не столь выражены⁵.

Не менее важно отметить, что участие генетических компонентов в развитии заболеваний, начинающихся в раннем возрасте, хоть и значимо, но все равно не определяет шизофрению как нейроонтогенетическое заболевание. Более однозначное исследование этой вероятности – анализ дифференциальной экспрессии генов, ассоциированных с шизофренией и другими нейроонтогенетическими заболеваниями, в мозге плода и новорожденного. В исследовании Jaffe et al⁶ установлено, что экспрессия генов, ассоциированных с шизофренией, аутизмом и умственной отсталостью наиболее выражена в период эмбриогенеза, в то время как экспрессия генов, ассоциированных с БАР и нейродегенеративными заболеваниями более выражена после рождения.

Авторы GWAS-исследования неожиданно для себя выявили, что эпигенетические изменения, связанные с эмбриогенезом, содержат обогащенные геномные локусы, ассоциированные с шизофренией, и эпигенетические изменения в головном мозге также связаны с фетальными эпигенетическими маркерами и ассоциированы с манифестом болезни⁷. Эпигенетические изменения в мозге в период начала шизофрении и после смерти пациентов не были обогащены указанными локусами. Эти неожиданные результаты наводят на мысль о роли как генетических, так и экзогенных (средовых) компонентов риска шизофрении; по крайней мере ясно, что эпигенетические маркеры в мозге пациентов с шизофренией преимущественно связаны с эмбриогенезом.

Тем не менее, все эти данные по-прежнему косвенно указывают на нейроонтогенетические истоки шизофрении. Возможно, неопровержимым доказательством послужат недавние данные о том, что внушительная часть локусов, воспроизведенных в ходе GWAS исследований, ассоциированных с шизофренией, напрямую влияет на плацентарное благополучие и могут вызывать осложненную беременность, что является общеизвестным фактором риска шизофрений⁸. Эти знания, вероятно, могут быть полезны для формирования стратегий профилактики на ранних этапах жизни.

Наконец, в недавней провокационной и значимой публикации Boyle et al⁹ утверждалось, что "множество сложных

признаков, под воздействием огромного количества различных вариантов небольших эффектов, потенциально вовлекают в процесс большинство регуляторных модификаций, тропных к ткани, значимой для заболевания". Авторы считают, что риск развития заболевания по большей части обусловлен генами, не имеющими прямого отношения к болезни, но выступающими в роли модификаторов более глубоких фундаментальных биологических процессов, вероятно, связанных с генетическим фоном и средовым опытом. Это предположение – отголосок к вопросу, являются ли психические заболевания "заболеваниями", или же это разнообразные варианты нейроонтогеза, которые определенным образом экспрессируются в определенном средовом контексте и основаны на генетическом фоне, развитии и опыте.

И если это так, то основная проблема здравоохранения – не в определении теории наследственности, но в определении функционального состояния мозга тогда, когда это наиболее важно.

Daniel R. Weinberger

Lieber Institute for Brain Development; Departments of Psychiatry, Neurology and Neuroscience, and McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (США)

Перевод: Пальчикова Е.И. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (г. Москва)

(World Psychiatry 2017;16(3):225-226)

Библиография

- Weinberger DR. In: Nasrallah HA, Weinberger DR (eds). The neurology of schizophrenia. Amsterdam: Elsevier, 1986:397-406.
- Weinberger DR. Arch Gen Psychiatry 1987;44:660-9.
- Weinberger DR, Levitt P. In: Weinberger DR, Harrison PE (eds). Schizophrenia, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2011:393-412.
- Owen MJ, O'Donovan MC. World Psychiatry 2017;16:227-35.
- Cross Disorders Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nat Genet 2013;45:984-94.
- Jaffe AE, Gao Y, Deep-Soboslay A et al. Nat Neurosci 2016;1:40-7.
- Jaffe AE, Shin J, Collado-Torres L et al. Nat Neurosci 2015;1:154-61.
- Ursini G, Punzi G, Chen Q et al. <http://biorxiv.org/content/early/2017/06/07/147207>.
- Boyle EA, Li YI, Prichard JK. Cell 2017;169:1177-86

DOI:10.1002/wps.20474