

Шизофрения и нейроонтогенетический континуум: доказательства из области геномики

Michael J. Owen, Michael C. O'Donovan

Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK (Великобритания)

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

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (г. Москва), Касьянов Е.Д. (г. Санкт-Петербург)

Идея о том, что нарушения, возникающие на этапе раннего развития мозга, способствуют развитию шизофрении, стала общепризнанной, и часто называется гипотезой нейроонтогенеза. Несмотря на это, данное расстройство воспринимается как отдельная нозология, и, следовательно, патофизиологически и клинически считается отличным от таких синдромов, как СДВГ, расстройства аутистического спектра, умственная отсталость, которые обычно выявляются в детстве и квалифицируются как нейроонтогенетические расстройства. Другая точка зрения гласит о том, что вместо того, чтобы воспринимать эти нейроонтогенетические расстройства, включая шизофрению, как отдельные этиологические единицы, лучше рассматривать их в контексте одного этиологического и нейроонтогенетического континуума с большим спектром клинических синдромов, отражающих тяжесть, период, преобладающий паттерн неправильного развития мозга и результат возникших функциональных отклонений. Также было высказано предположение о том, что в рамках нейроонтогенетического континуума тяжелые психические заболевания расположены по градиенту уменьшения нарушений нейроонтогенеза в следующем порядке: умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, биполярное аффективное расстройство. Недавние геномные исследования обнаружили большое количество специфических изменений в ДНК и предлагают прямой и понятный тест по прогнозированию нарушений спектра нейроонтогенетического континуума и градиента. Эти результаты описаны детально. В исследованиях поддерживается не только теория о том, что шизофрения – расстройство, истоки которого берут начало в нарушении развития мозга, но и о том, что шизофрения разделяет одни и те же генетические риски и патогенетические механизмы с другими нарушениями раннего нейроонтогенеза (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра и СДВГ). Кроме того, поддерживается идея о том, что эти расстройства расположены по градиенту тяжести, подразумевая некоторые их количественные и качественные отличия. Эти открытия приносят вклад в нозологию, клиническую практику и научные исследования.

Ключевые слова: шизофрения, нейроонтогенез, аутизм, СДВГ, умственная отсталость, биполярное аффективное расстройство, геномика, вариация числа копий генов

(World Psychiatry 2017;16(3):227-235)

Со времен выдающихся научных трудов Weinberger¹, Muzga и Lewis², около 30 лет назад, нейроонтогенетическая гипотеза стала основной концепцией, в рамках которой проводились исследования о шизофрении.

Прорывом в этой области было предположение о том, что возникновение шизофрении в детском и подростковом возрасте обусловлено взаимодействием раннего «повреждения» развивающегося мозга, возникшего в результате генетического и средового воздействия, и нормальным процессом развития мозга. Согласно этой точке зрения, по мере развития мозга и освоения им все более сложных функций, ранние нарушения нейроонтогенеза становятся все более заметными.

Идея о том, что истоки развития шизофрении лежат в нарушении раннего нейроонтогенеза не нова, еще Крепелин и Блэйлер осознавали, что пациенты с шизофренией обнаруживали нарушения в развитии.³ Однако гипотеза нейроонтогенеза объединила нарушения, включающие средовые воздействия на ранних стадиях (например, акушерские травмы) и воздействия из области клинической и фундаментальной нейробиологии, включая когнитивные нарушения и кортикальную дисфункцию, а также привела доказательства преморбидного отклонения в развитии. Важно то, что эта гипотеза обеспечила каркас для обоснования механизма манифестации шизофренического психоза в пубертатном и юношеском возрасте на почве аномалий раннего нейроонтогенеза и объяснила неудачные поиски нейродегенеративных, травматических или нейротоксических причин возникновения заболевания в посмертных исследованиях¹.

НЕЙРООНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТИНУУМ

В то время как нейроонтогенетическая гипотеза была чрезвычайно влиятельной в рамках исследований шизо-

френии, ее более широкое значение для нозологии, диагностики, терапии, исследований и профилактики, в основном, игнорируется⁴.

Несмотря на всеобщее понимание, что шизофрения имеет нейроонтогенетический базис, расстройством воспринимается как отдельная нозология, и, следовательно, патофизиологически и клинически отличным от таких синдромов, как СДВГ, расстройства аутистического спектра (РАС), умственная отсталость, которые обычно выявляются в детстве и уверенно квалифицируются как нейроонтогенетические расстройства⁵.

Такое разделение идет в разрез с некоторыми важными наблюдениями^{4,6-9}. Во-первых, между шизофренией и другими детскими нейроонтогенетическими синдромами есть множество клинических и других фенотипических сходств^{7,9}. Эти наблюдения игнорируются по причине придания клиницистами и учеными значительной роли психотическим (продуктивным) симптомам шизофрении. Фокус на этих симптомах, возникающих, в основном, в более позднем возрасте, отвлекает внимания от факта, что шизофрения имеет сходные с другими нейроонтогенетическими расстройствами симптомы, вроде когнитивных нарушений, которые чаще всего возникают до расщепления психики, отстаиваниями в развитии различной степени, мягкими неврологическими знаками и моторными нарушениями. Во-вторых, нет никаких точных границ между этими расстройствами, но они в значительной степени коморбидны, что упускается из-за использования диагностических иерархий и исключений, патоморфоза ведущего синдрома и сервисных конфигураций⁴. В-третьих, ряд средовых факторов, влияющих на ранний нейроонтогенез, одинаков для всех этих заболеваний^{4,9}. Наконец, как и следовало ожидать, доказательства того, что детские нейроонтогенетические расстройства, такие как умственная отсталость (УО),

РАС, СДВГ имеют те же аллели генетического риска, что и шизофрения, появились около десяти лет назад в исследованиях вариаций числа копий генов (CNV)^{4,6}.

Значимость этих проблем побудила нас пересмотреть нейроонтогенетическую гипотезу шизофрении и предложить новую модель – нейроонтогенетический континуум^{4,6}, в котором нейроонтогенетические расстройства, включая шизофрению, рассматриваются едиными в широком диапазоне последствий нарушений и отклонений развития мозга. Эта модель основана на появившихся доказательствах совместного участия генетических и средовых факторов риска и предугадывает вероятность наслаивания патогенетических механизмов.

По этой причине, вместо того, чтобы воспринимать детские нейроонтогенетические расстройства (УО, РАС и СДВГ) и расстройства более позднего периода (включая шизофрению и БАР), как отдельные этиологические единицы, имеющие одни и те же генетические и средовые факторы риска, лучше рассматривать в контексте одного этиологического и нейроонтогенетического континуума с большим спектром клинических синдромов, отражающих тяжесть, период, преобладающий паттерн неправильного развития мозга и результат возникших функциональных отклонений^{4,6}.

Этот подход признает, что у текущих диагностических систем есть некоторая полезность в определении групп случаев, которые тесно связаны не случайно, но рассматривает текущие диагностические категории как отдельные подразделения того, что по существу этиологически, патогенетически и клинически является частью одного пейзажа. Эти выводы существенны для исследований и практики^{4,8}.

Идея о континууме нейроонтогенетических расстройств не нова^{10,11}, но мы расширили ее границы, вопреки глубоким нозологическим различиям между нейроонтогенетическими расстройствами детского возраста и психическими заболеваниями более позднего периода, такими как шизофрения и БАР, существовавшим до этого времени. Впоследствии, другие ученые выдвинули подобные предложения¹².

НЕЙРООНТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРАДИЕНТ

Мы предлагаем более усовершенствованную и измеримую разработку: гипотезу нейроонтогенетического градиента. Она предполагает, что в рамках нейроонтогенетического континуума тяжелые психические заболевания расположены по градиенту уменьшения нарушений нейроонтогенеза в следующем порядке: умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения, биполярное аффективное расстройство^{4,6,8}. Тяжесть нейроонтогенетических нарушений индексировалась рядом характеристик. Они включали типичный возраст начала заболевания (врожденность для УО, ранний детский возраст для РАС, подростковый возраст для шизофрении), тяжесть когнитивных нарушений и стойкость функциональных расстройств (см. рис.1).

Подобно всем остальным моделям, модель нейроонтогенетического градиента сильно упрощена. Нейроонтогенетические расстройства однозначно различаются большим числом дополнительных клинических измерений и, вероятно, существуют и механистические различия между ними, но эта модель демонстрирует наиболее значимые их отличительные черты. Она прогнозирует/рассчитывает самые опасные классы редких генетических мутаций, таких как большие вариации числа копий и редкие полиморфизмы. Также она рассчитывает относительную степень дисфункции мозга (количество затронутых схем и структур) для различных клинических синдромов, а также взаимоотношения и сходства между расстройствами согласно их расположению по градиенту.

High.....Neurodevelopmental impairment.....Low

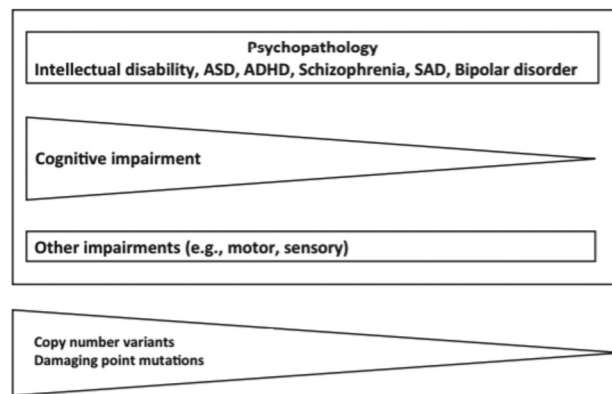


Рисунок 1. Нейроонтогенетический континуум демонстрирует различные домены результатов нейроонтогенетических нарушений, а также гипотетическое отношение между тяжестью нарушений и психиатрическими синдромами и степень ассоциированных когнитивных нарушений. Также изображена степень влияния вариации числа копий и "вредных" точечных мутаций. ASD-расстройства аутистического спектра, ADHD – СДВГ, SAD – шизоаффективное расстройство.

В последние годы, по результатам семейных исследований, увеличились доказательства общих и независимых генетических рисков между разными психическими расстройствами взрослого возраста, а также между психическими расстройствами взрослого возраста и детскими нейроонтогенетическими расстройствами^{7,13-16}. Кроме того, накопились доказательства общих средовых факторов риска между шизофренией и нейроонтогенетическими расстройствами детского возраста, особенно теми, которые указывают на ранние онтогенетические нарушения¹⁷⁻²¹. В то же время, в большом количестве были проведены большие, высокомошные геномные исследования нейроонтогенетических расстройств детского возраста, в частности, РАС, УО и психических заболеваний взрослого возраста, в частности, шизофрении.

В отличие от средовых воздействий, которые обычно являются индикаторами риска, а не факторами, играющими определяющую роль, индентификация большого количества специфических изменений в ДНК позволит точно и напрямую просчитать модели гипотез континуума и градиента, и поэтому они подробно рассматриваются в этой статье.

ГЕНЕТИКА ШИЗОФРЕНИИ

Генетический риск шизофрении представлен как редкими, так и ираспространёнными аллелями, распределенными по всему геному²². По результатам самого большого из опубликованных анализов по поиску геномных ассоциаций (GWAS) (до 36989 человек в исследуемой группе и 113075 в контрольной, включая данные репликации) выделено в общей сложности 108 консервативно определенных локусов, содержащих распространённые аллели генетического риска и те из них, которые имеют значение для всего генома²³.

Эти значимо вовлеченные локусы открывают доступ только к небольшой части от общего числа распространенных аллелей, вовлеченных в формирование риска шизофрении; и массовые исследования распространенных вариантов гена предположили, что от одной трети до половины удельного веса всего генетического риска шизофрении обусловлено распространенными аллелями, выделенными GWAS^{24,25}. Согласно недавним оценкам, может существовать много тысяч распространенных аллелей генетического риска шизофрении, при этом 71–100% из региона в 1Мб содержит локусы шизофрении²⁶.

В дополнение к распространенным аллелям, каждая из которых определяет совсем незначительное увеличение отдельного риска (отношение шансов, ОШ<1.2), относительно небольшое количество вариаций числа копий генов связано с существенными увеличениями индивидуального риска (ОШ от 1.5 до >50)^{27,28}. Недавний метаанализ ранее отобранных геновкандидатов и CNV стратифицировал 11 специфических вариаций факторов риска шизофрении²⁸. Эти ассоциированные с шизофренией CNV очень редки, и обнаруживаются с частотой у 1 из 200 до 1 из нескольких тысяч пациентов и нуждаются в исследованиях с большей выборкой для того, чтобы с большей уверенностью связывать их с заболеванием²⁸.

Обнаружено, что полногеномное бремя из более 500 килобайт CNV значительно больше при шизофрении, по сравнению с группой контроля, даже после исключения известных локусов риска²⁹, что предполагает наличие других вариаций риска шизофрении. Позже, полногеномное исследование с применением централизованного анализа распределения в группе из 21094 человек с шизофренией и 20227 – в контрольной группе выявило глобальное обогащение CNV бременем в исследуемой группе, которое сохранилось после исключения локусов риска, выявленных в предыдущих исследованиях. Значительные доказательства были получены для восьми локусов, а также для восьми дополнительных локусов защиты и восприимчивости.

Большая часть специфических CNV, ассоциированных с шизофренией, захватывает множество генов. Исключение составляет делеция NRXN1^{28,31}, ген, который кодирует в пресинаптических нейронах молекулу клеточной адгезии пешехин1. Чтобы вывести биологический механизм (механизмы), через который мультигенные CNV способствуют развитию болезни, исследователи стремились определить, обогащены ли гены, на которые повлияли связанные с шизофренией вариации среди функционально связанных наборов генов. Это часто называют анализом каналов воздействия. Исследования, в которых использовался этот подход имели удивительно закономерные результаты. Вариации, имеющие отношение к шизофрении, обогащены синаптическими генами^{30,32-36}, особенно те, которые кодируют компоненты N-метил-D-аспаратного рецептора и регулируемые нейрональной активностью цитоскелетассоциированные белковые комплексы, играющие роль в глутаматергической передаче и синаптической пластичности^{30,34,36}. Недавнее исследование с большой выборкой показало, что в исследуемой группе CNV также обогащены генами, участвующими в ГАМК-эргической нейротрансмиссии³⁶.

Наконец, недавнее крупномасштабное исследование, в котором использовались подходы секвенирования нового поколения, главным образом, секвенирование экзома, показало, что редкие вариации генетического кода, включая многие из вовлеченных в исследования CNV, которые изменяют последовательность ДНК на один или несколько нуклеотидов, обогащены в определенных генных участках, отвечающих за синаптическую функцию³⁷⁻³⁹, и эти ультра-редкие, искажающие геном и, предположительно, поражающие белковые молекулы вариации значимо чаще встречаются в группе пациентов с шизофренией, чем в контрольной группе³⁹. Наконец, редкие вариации кода, приводящие к мутации, связанной с потерей белком его функции в гене, кодирующем гистоновую метилтрансферазу, SETD1A оказались ассоциированными с шизофренией⁴⁰. Это первый ген, имеющий отношение к шизофрении и выделенный посредством секвенирования экзома скорректированных по поправке Бонферрони полногеномных уровнях, при объединении с предыдущими доказательствами насчет распространенных вариаций генов⁴¹, указывает

на то, что реконструкция хроматина, а именно метилирование гистона H3K4, является важным патогенетическим механизмом шизофрении.

СРАВНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ШИЗОФРЕНИИ И ДРУГИХ НЕЙРООНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вариация числа копий генов

Главный стимул для построения модели континуума и гипотезы градиента возник из наблюдения, что определенные редкие CNV, которые тесно связаны с шизофренией, также связаны с диапазоном других нейроонтогенетических нарушений, таких как РАС, СДВГ и УО^{31,42,43}.

Несмотря на то, что до настоящего времени не было проведено никаких объективных общепопуляционных исследований, очевидно, что тяжесть последствий нейроонтогенетических нарушений, связанных с CNV, при РАС, СДВГ, шизофрении и УО очень вариабельна, начиная с легкого когнитивного нарушения у одних пациентов^{44,45} вплоть до умственной отсталости – у других^{42,46}. Более того, факты говорят, что это отражает истинную плейотропию, а не гетерогенность, следующую из мультигенетической природы большей части CNV⁴⁷.

Основания для гипотезы нейроонтогенетического градиента возникли из нескольких наблюдений. Во-первых, исследование Girirajan et al⁴⁸ продемонстрировала позитивную корреляцию у детей между бременем большого числа CNV и тяжестью нейроонтогенетических расстройств детского возраста, более выраженную при УО, чем при РАС, более выраженную при РАС с сопутствующей умственной отсталостью, чем без нее. Во-вторых, Kirov et al⁴⁶ выявили, что бремя большого количества редких CNV, участвующих в нейроонтогенетических нарушениях больше выражено при расстройствах с задержкой в развитии, аутизме или врожденных аномалиях, чем при шизофрении. Пенетрация большинства вариаций была выше при ранних онтогенетических расстройствах, чем при шизофрении; и что важно, это касалось не только вариаций, строго идентифицируемых при расстройствах детского возраста, но также и вариаций, идентифицированных в дебюте шизофрении, что минимизирует систематическую оценку ошибки.

Кроме того, при исследовании пациентов с РАС, УО и врожденными нейроонтогенетическими нарушениями направленными в генетические клиники для хромосомного микроматричного анализа, выделили девять локусов, обогащенных CNV при вышеописанных расстройствах, хотя и не все из них однозначно имеют отношение к их развитию. Подчеркивая совпадения между этими нарушениями и шизофренией, каждая связанная с шизофренией вариация находится в этом наборе из девяти локусов, обуславливающих нейроонтогенетические нарушения. Более того, в недавнем исследовании более чем 20000 случаев шизофрении, даже после исключения известных локусов шизофрении, CNV, связанные с интеллектуальной инвалидностью, массово наблюдались у больных шизофренией⁴⁹, что свидетельствует о том, что большое количество дополнительных связанных с интеллектуальными нарушениями вариаций также представляют риск для шизофрении, но при более низкой пенетрантности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что крупные CNV в меньшей степени связаны с биполярным расстройством, чем с шизофренией⁵⁰ и, когда были произведены прямые сравнения, действительно оказалось, что большие редкие CNV, были значительно менее распространены при биполярном расстройстве, чем при шизофрении⁵¹⁻⁵⁴. Эти результаты не исключают CNV в определенных локусах предрасположенности к биполярному расстройству⁵⁵: действительно, есть достоверные данные, что дупликация 16p11.2, ассоциированная с шизофренией, так же ассоции-

рована и с БАР⁵³. Вместе с тем, сейчас ясно, что относительно большая CNV, способствует развитию нейроонтогенетических расстройств детского возраста и когнитивных нарушений среди неклинических популяций, при этом обеспечивают меньшую предрасположенность к БАР, чем к шизофрении. При БАР имеют место более высокий уровень когнитивного функционирования и менее стойкие нарушения, что подтверждает точку зрения, что это расстройство находится между шизофренией и нормой согласно нейроонтогенетическому градиенту (см. рис.1).

Гипотеза нейроонтогенетического градиента прогнозирует, что в когорте биполярного расстройства случаи заболевания с когнитивными нарушениями или более ранним началом более выражено бы демонстрировали бремя больших CNV. В поддержку этого утверждения уже есть некоторые доказательства, хоть и недостаточно точные^{55,56}.

Нейроонтогенетические расстройства, включая шизофрению, ассоциированы со снижением фертильности⁵⁷. Мутации *de novo*, которые обуславливают очень высокий риск этих расстройств должны редко встречаться в населении благодаря отрицательному отбору, и частота встречаемости этой мутации среди населения должна отражать отношение давления отбора к темпу гомогенизации новой мутации. Эта предполагаемая зависимость между давлением отбора и мутацией *de novo* недавно была эмпирически доказана для CNV, связанных с нейроонтогенетическими расстройствами⁴⁶. Если предполагать, что нейроонтогенетическое нарушение – мощный фактор потери фертильности, то роль *de novo* мутаций по отношению к нарушениям должна коррелировать с позицией этого нарушения на нейроонтогенетическом градиенте. К сожалению, сложно провести сравнительный анализ между мутациями *de novo* и этими диагнозами в силу отсутствия прямых тестов на основе идентичных множеств, сокращений размера мутаций и эпидемиологически установленных образцах, полностью представляющих каждый из диагнозов. Тем не менее, имеющиеся по сей день результаты исследований во многом соответствуют прогнозам гипотезы нейроонтогенетического градиента. Например, сообщалось⁵⁸ о частоте больших (>100kb) мутаций *de novo* при БАР (2,2%), которая соответствовала промежуточному положению между шизофренией (4,3%) и нормой (1,5%). В недавнем исследовании⁵⁹ была выявлена частота мутаций *de novo* 5,2% у пациентов с аутизмом и 1,6% в контрольной группе. Наконец, недавнее большое исследование выявило частоту 11,5% мутаций *de novo* у пациентов с УО⁶⁰.

Редкие вариации генов

Судя по всему, специфические мутации, обуславливающие высокий риск нейроонтогенетических нарушений весьма редки, поэтому необходимы большие выборки в исследованиях по типу "случай–контроль". Однако, как в случае с CNV, у пациентов с нейроонтогенетическими расстройствами редкие вариации генов, вероятно, будут обогащены мутациями *de novo*.

Бремя мутаций оказалось более функционально «вредным», значительно связанным с потерей белком его функции в гене, чем предполагалось, и миссенс-мутация *de novo*, которая, согласно алгоритмам, также потенциально вредна, что явно прослеживается при УО и РАС^{40,59,61}. Бремя *de novo* при шизофрении намного менее выражено, но тем не менее, ясно присутствует в виде мутаций "с потерей функции"⁴⁰, особенно в генах, ограниченных естественным отбором, в которых потеря функции является наиболее пагубной⁶². При сравнении относительного обогащения вариаций мутациями *de novo*, получается следующая последовательность (от наиболее обогащенных): УО, РАС, шизофрения^{37,40,61,61}, что согласуется с прогнозами нейроонтогенетического градиента.

Более того, есть доказательства, что пациенты с шизофренией, имеющие когнитивные нарушения имеют более обогащенные редкими вредными CNV, хоть эта разница и не столь выражена в общей когорте больных шизофренией⁶². Также, среди пациентов с шизофренией, которые не имеют когнитивных нарушений, частота мутаций *de novo* с утратой функции выше у тех пациентов, которые имеют большие трудности в обучении³⁷. Эти результаты сопоставляются с результатами исследования РАС, где бремя мутаций *de novo* позитивно коррелирует со степенью когнитивных нарушений⁶³.

Мы также можем исследовать, вовлечены ли те же самые гены или наборы функционально связанных генов во все нейроонтогенетические расстройства, т.к. это похоже на правду. Гены, затронутые мутациями *de novo* с утратой функции, обнаруженные при шизофрении, в той же степени мутации присутствуют и при РАС, и при УО³⁷. Гены и точковые мутации в большей степени консервативны при УО, затем при РАС, и в меньшей степени – при шизофрении. Когда были найдены мутации в высоко ограниченных генах, подобные паттерны были замечены при шизофрении, РАС и УО⁶². Еще более примечательно, что та же мутация с утратой функции в гене SETD1A, обуславливающая высокий риск шизофрении, также отвечает и за риск тяжелой УО и задержки в развитии⁴⁰.

Наконец, есть данные о том, что бремя редких вариаций генов, обнаруженное при шизофрении, аутизме и УО сконцентрировалась в функционально связанных наборах генов, в частности тех, которые отвечают за синаптическую функцию и перестройку гистонов^{37,62,64,65}. Эти результаты указывают на то, что по крайней мере, часть риска шизофрении, обусловленная мутациями редких вариантов генов, одинакова и для других нейроонтогенетических заболеваний, и связана с нарушением синаптического развития и функции. Они также согласуются с моделью нейроонтогенетического градиента, согласно которому бремя мутаций наиболее выражено при УО, затем при РАС и затем при шизофрении.

Данных о секвенировании экзома при БАР на сегодняшний день мало. В одном небольшом исследовании было выявлено, что избыток вариантов мутаций *de novo* с утратой функции и изменением функции белка, ассоциирован с ранним началом заболевания⁶⁶, в другом исследовании было выявлено, что эти мутации находились в генах, прежде выявленных при аутизме и шизофрении⁶⁷, что согласуется с положением дел, отраженным в исследованиях о шизофрении, УО и РАС.

Распространенные вариации генов

Данные, полученные в ходе GWAS о том, что генетический риск психических заболеваний формируется из одних и тех же аллелей высоко достоверны. Впервые это было выявлено международной организацией ISC, которая использовала метод полногеномного расчета риска. Были найдены и достоверные данные о генетическом перекресте между шизофренией и БАР. Секвенирование показало, что распространенные аллели, формирующие риск шизофрении, так же формируют риск и БДР, в меньшей степени РАС, СДВГ, нервной анорексии и ОКР^{47,68}.

Стоит заметить, что при GWAS-исследованиях этих нарушений были использованы относительно маленькие выборки, по сравнению с шизофренией, поэтому примерные оценки общего риска этих расстройств могут сильно измениться при использовании большей выборки в исследовании⁶⁹.

Есть данные, полученных в ходе GWAS шизофрении, свидетельствующие о том, что на уровне отдельных локусов, гены, вовлеченные в обогащенные синонимичными мутациями *de novo*, сходны таковым при РАС и УО, что

указывает на общие биологические механизмы нарушений, вызванные распространёнными и редкими вариациями генов²³. Также возникают данные о том, что при РАС и УО некоторые гены и генные пути, имеющие отношения к распространённым вариациям, идут внахлест с редкими вариациями генов⁷⁰.

Частичное схождение редких и распространённых вариаций подкреплено наблюдениями о том, что носители патологических CNV, которые заболевают шизофренией, имеют больший груз распространённых вариаций риска, чем те, кто не заболевает, исходя из этого, результат редких вариаций генов в некоторой степени определен дополнением распространённых аллелей, имеющих у носителя и поддержанием модели предрасположенности к шизофрении.

В ряде исследований был использован подход полигеномного расчета риска или подобные ему для демонстрации перекреста между шизофренией и другими исходами нейроонтогенеза в общей наследственной изменчивости популяции, и было выявлено что аллели, повышающие риск шизофрении, также отвечали за риск когнитивного снижения и десоциализации, характерные для РАС⁷²⁻⁷⁴. Несмотря на то, что перекрест небольшой и не тривиальный (генетические корреляции между 0,18 и 0,37), но он играет роль в участии аллелей, увеличивающих риск шизофрении в более широком наборе онтогенетических характеристик.

ПЛЕЙОТРОПИЯ, ПСИХОПАТОЛОГИЯ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Мы рассмотрели большое число недавних данных недавних геномных исследований об общих генетических рисках нейроонтогенетических расстройств детского возраста и психических расстройств взрослого возраста. Но позволяют ли эти находки установить более точную взаимосвязь между общими рисками и результирующей переменной? Плейотропия – понятие, выражающее способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков⁴⁷. Считается, что генетическая плейотропия возникает тогда, когда измененная функция одного гена влияет на многие признаки, тогда как аллельная плейотропия возникает тогда, когда на признаки влияют одни и те же вариации генов. Также нужно отметить, что «ложная» плейотропия возникает, когда один и тот же продукт задействован в различных метаболических путях из-за неточности в картировании генов, но также она может являться результатом неудачного дизайна исследования, случайных связей или статистической ошибки⁴⁷.

Данные об участии плейотропии в формировании психических расстройств обсуждаются повсеместно⁴⁷. Предполагается, что в большинстве случаев плейотропия наблюдается между разными психиатрическими нозологиями и расстройствами, и когнитивные нарушения – скорее проявление истинной плейотропии, чем ложной⁴⁷. Данные из исследований редких вариаций (CNV, редкие вариации кодирования) идут в разрез с представлением, что результаты исследования представляют собой опосредованную (ложную) плейотропию, при которой аллель влияет на две черты, но ее воздействие одной вторичны по сравнению с воздействием на другой⁴⁷. Другими словами, результаты исследования предполагают, что УО, РАС, СДВГ и шизофрения являют собой разные проявления патогенетически одной мутации. Более того, риск психических расстройств не опосредован когнитивными нарушениями, когнитивные нарушения сами по себе являются еще одним плейотропическим проявлением того же генетического риска⁴⁷.

Однако концепция плейотропии требует, чтобы фенотип был связан непосредственно с определенным геном или мутацией, что усложняет ее экстраполяцию в область пси-

хических расстройств по ряду причин. Во-первых, потому что психические нарушения крайне полигеномны, и связь между аллелями генетического риска и конкретными фенотипическими признаками сложна и комбинаторна. Очевидный пример: бремя распространённых аллелей генетического риска может влиять на психические проявления у носителей CNV⁷¹. Во-вторых, не смотря на то, что мы используем нозологические категории, границы между расстройствами не столь четкие, а частота их коморбидности высока.

Несмотря на то, что необходимо продолжать работать в этом направлении, сложив все элементы паззла, можно прийти к заключению: то, что мы воспринимаем как плейотропические проявления конкретной мутации, например CNV, является проявлением совокупного влияния полигеномного и средового фона на множество фенотипических признаков, характеризующих разнообразие функций мозга⁴⁷. В связи с этим, совместное проявление психиатрических, когнитивных и моторных признаков обусловлено их общими этиопатогенетическими механизмами, но сочетание этих проявлений индивидуально и является проявлением специфических для данного индивида генетического комплемента и средовых факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ВЫВОДЫ

Результаты геномных исследований, в том числе исследования участия редких CNV в формировании риска шизофрении показали, что те же CNV имеют отношения к риску УО, РАС и СДВГ. Кроме этого, появляются данные о том, что редкие CNV также формируют риск развития шизофрении и о том, что одни и те же «вредные» генетические вариации, вызванные перекрестом между генами выявлены и при шизофрении, и при РАС и УО.

Наиболее обогащен большими, редкими CNV геном УО, затем РАС и затем БАР. Также имеются доказательства того, что наиболее выражено обогащение «вредными» редкими вариациями при УО, затем при РАС, затем при шизофрении, и незначительно выражено при СДВГ и БАР.

Степень обогащения "вредными" вариациями редких мутаций коррелирует со степенью когнитивных нарушений, как в пределах, так и за пределами диагностических групп, но патогенные CNV и редкие вариации кода были обнаружены при РАС и шизофрении даже в случаях без когнитивных нарушений, более того патогенные CNV присутствуют у индивидов с легкими когнитивными нарушениями, не имеющих психиатрического диагноза.

Также есть доказательства того, что шизофрения и другие нейроонтогенетические расстройства имеют общие аллели генетического риска; и доказательства того, что редкие вариации вызывают перекрест между генами и генными путями. Действительно, факт того, что независимо от конкретного диагноза, редкие мутации de novo и редкие "вредные" вариации генов влияют на одни и те же процессы (синаптическую пластичность, модификацию хроматина белка FMRP (fragile X mental etardation protein) говорит о том, что разные мутации влияют на одни и те же патогенетические механизмы у всех расстройств.

Эти результаты не только выступают в поддержку мнения, что шизофрения – расстройство, истоками уходящее в нарушения развития мозга, но и так же говорят о том, что шизофрения разделяет генетические риски и патогенетические механизмы с нейроонтогенетическими расстройствами детского возраста (УО, РАС, СДВГ). Результаты подтверждают мнение о том, что все эти расстройства расположены по градиенту тяжести, в зависимости от некоторых количественных и качественных отличий.

Эта концепция привносит большой вклад в понимание нозологии, клиническую практику и научные исследования. Нам следует расширить границы нейроонтогенетиче-

ских расстройств, включив в них психозы. В дальнейшем необходимо установить, в какой степени можно отнести БАР и СДВГ к нейроонтогенетическим расстройствам, таким как дислексия и диспраксия, не освещенным в этой статье. Также существуют геномные доказательства нейроонтогенетической природы ряда расстройств, считающихся расстройствами взрослого возраста, которые ассоциированы с плейотропическим воздействием на когнитивные нарушения. Плейотропическая природа взаимоотношений между психопатологией и когнитивными функциями позволяет предположить, что тяжесть когнитивных нарушений у людей с психическими расстройствами разнородна, и эта связь иногда может проследиваться лишь при анализе когнитивных функций родителей пациента^{12,75}.

По мере углубления исследований, нейроонтогенетический континуум подчеркивает важность новых и гибких подходов к стратификации пациентов^{8,76}.

Во-первых, подразумевается, что эти подходы должны быть не категориальными, а мультидименсиональными, затрагивающими различные домены мозговых функций.

Во-вторых, этиологические и механистические исследования не должны ограничиваться возрастными категориями. В частности, необходим более плотный контакт между специалистами, занимающимися ранними нейроонтогенетическими заболеваниями и заболеваниями более позднего возраста, такими как шизофрения и БАР.

В-третьих, плейотропическое воздействие генетических факторов риска имеет точки приложения к механистическим исследованиям, использующим эндофенотипы животных или людей: исследователи должны быть осторожными, пытаясь выявить причинно-следственные связи, которые усредняют воздействие генетического риска на клинические фенотипы^{8,47}.

В-четвертых, ряд результатов генетических мутаций, таких, как CNV и некоторые редкие вариации генетического кода, предполагает, что мозг, выявляя некоторые защитные мутации, в некоторой степени в состоянии компенсировать разрушительные действия других мутаций^{30,77}, и дает понимание, что биологические процессы управляемы. Фокус на том, какие факторы влияют на результат у определенных носителей мутаций, может быть плодотворной областью для дальнейших исследований⁷¹.

Действительно, возможно, что часть распространенных вариаций генов при шизофрении, выявленная посредством полигеномного анализа рисков и другими подобными способами, имеет отношение к механизмам, смягчающим последствия нейроонтогенетических нарушений, вызванных "вредными" мутациями или средовыми воздействиями на ранних этапах.

Наконец, результаты исследования, рассмотренные выше, имеют почву для оценки потенциальной роли психосоциальных факторов риска развития шизофрении⁹. Есть вероятность, что наличие нейроонтогенетического нарушения увеличивает предрасположенность к этим факторам риска. С другой стороны, вероятно, что существует некоторая этиологическая гетерогенность, и совместное влияние нейроонтогенетических и психосоциальных факторов может привести к сходным результатам. Однако также возможно, что ассоциации с психосоциальными факторами риска, являются не истинной этиологией, а сочетанием плейотропии или измененной этиологии, поэтому прежде, чем делать выводы, следует дождаться исследований, в которых эти вероятности будут определены⁹.

В практической медицине также следует учитывать нейроонтогенетический континуум. Необходимо учитывать высокую вероятность коморбидности, акцентировать внимание на онтогенезе и мультидоменной оценке (психопатологической, когнитивной, сенсомоторной). Клиницисты должны использовать подход, учитывающий развитие

пациента в течение всей жизни, убедившись в результативном взрослении и каждое изменения в период развития должно быть просчитано и ожидаемо. Структуры, занимающиеся изучением и лечением нейроонтогенетических расстройств детского возраста и расстройств более позднего возраста должны общаться на одном языке, иметь одни и те же классификации и методы оценок.

Первое время будет сложно учесть нейроонтогенетические механизмы и терапевтические подходы, поэтому, вероятно, следует фокусироваться на симптоматической коррекции отдельных доменов (психопатологического, когнитивного, сенсомоторного), воздействующих на пациентов. В долгосрочной перспективе недавние геномные находки предлагают множество возможностей механистических исследований⁷⁸. Более того, из исследований в области геномики становится ясно, что биологические механизмы контролируемы, и что высокая степень плейотропии предполагает, что терапевтические подходы могут быть успешными в текущих диагностических границах.

Благодарности:

Эта работа проспонсирована Медицинским научно-исследовательским советом (Medical Research Council centre) по грантам MR/L010305/ 1 и G0800509.

Библиография

- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987;44:660-9.
- Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? BMJ (Clin Res Ed) 1988;296:63.
- Weinberger DR, Levitt P. Neurodevelopmental origins of schizophrenia. In: Weinberger DR, Harrison PJ (eds). Schizophrenia, 3rd ed. Oxford: WileyBlackwell, 2011:393-412.
- Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A et al. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. Br J Psychiatry 2011;198:173-5.
- Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. J Child Psychol Psychiatry 2006; 47:226-61. World Psychiatry 16:3 – October 2017 233
- Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – Going, going... but still not gone. Br J Psychiatry 2010;196:92-5.
- Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. Genome Med 2014;6:29.
- Owen MJ. New approaches to psychiatric diagnostic classification. Neuron 2014;84:564-71.
- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. Lancet 2016;388:86-97.
- Lilienfeld AM, Pasamanick B, Rogers M. Relationship between pregnancy experience and the development of certain neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Publ Health Nations Health 1955;45:637-43.
- Capute AJ, Palmer FB. A pediatric overview of the spectrum of developmental disabilities. J Dev Behav Pediatr 1980;1:66-9.
- Moreno-De-Luca A, Myers SM, Challman TD et al. Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. Lancet Neurol 2013;12:406-14.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet 2009;373:234-9.
- Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A et al. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. Arch Gen Psychiatry 2012;69:1099-103.
- Sanchez-Gistau V, Romero S, Moreno D et al. Psychiatric disorders in child and adolescent offspring of patients with schizophrenia and bipolar disorder: a controlled study. Schizophr Res 2015;168:197-203.
- Chou I-J, Kuo C-F, Huang Y-S et al. Familial aggregation and heritability of schizophrenia and co-aggregation of psychiatric illnesses in affected families. Schizophr Bull 2016;460:744-7.
- Thapar A, Cooper M, Eyre O et al. Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD? J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 2013; 54:3-16.
- Mandy W, Lai M-C. Annual research review: the role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. J Child Psychol Psychiatry 2016;57:271-92.

19. Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM et al. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:610-7.
20. Abel KM, Wicks S, Susser ES et al. Birth weight, schizophrenia, and adult mental disorder: is risk confined to the smallest babies? *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:923-30.
21. Mathewson KJ, Chow CHT, Dobson K et al. Mental health of extremely low birth weight survivors: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull* 2017;143:347-83.
22. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13:537-51.
23. Ripke S, Neale BM, Corvin A et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
24. Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;10: 8192-2.
25. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013;45:1150-9.
26. Loh P-R, Bhatia G, Gusev A et al. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis. *Nat Genet* 2015;47:1385-92.
27. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell* 2012;148:1223-41.
28. Rees E, Walters JTR, Georgieva L et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry* 2014;204:108-14.
29. Rees E, Walters JTR, Chambert KD et al. CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Hum Mol Genet* 2014;23:1669-76.
30. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2016;49:27-35.
31. Kirov G, Gumus D, Chen W et al. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2008;17:458-65.
32. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental path-ways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-43.
33. Glessner JT, Reilly MP, Kim CE et al. Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc Natl AcadSci USA* 2010; 107:10584-9.
34. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012;17:142-53.
35. Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G et al. Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Mol Psychiatry* 2014;19:762-73.
36. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. *Neuron* 2015;86:1203-14.
37. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014;506:179-84.
38. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.
39. Genovese G, Fromer M, Stahl EA et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat Neurosci* 2016;19:1433-41.
40. Singh T, Kurki MI, Curtis D et al. Rare loss-of-function variants in SETD1A are associated with schizophrenia and developmental disorders. *Nat Neurosci* 2016;19:571-7.
41. O'Dushlaine C, Rossin L, Lee PH et al. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci* 2015;18:199-209.
42. Sebat J, Levy DL, McCarthy SE. Rare structural variants in schizophrenia: one disorder, multiple mutations; one mutation, multiple disorders. *Trends Genet* 2009;25:528-35.
43. Williams NM, Zaharieva I, Martin A et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-8.
44. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* 2013;505: 361-6.
45. Kendall KM, Rees E, Escott-Price V et al. Cognitive performance among carriers of pathogenic copy number variants: analysis of 152,000 UK biobank subjects. *Biol Psychiatry* 2017;82:103-10.
46. Kirov G, Rees E, Walters JTR et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry* 2014;75: 378-85.
47. O'Donovan MC, Owen MJ. The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nat Med* 2016;22:1214-9.
48. Girirajan S, Brkanac Z, Coe BP et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet* 2011;7:e1002334.
49. Rees E, Kendall K, Pardinas AF et al. Analysis of intellectual disability copy ~ number variants for association with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:963-9.
50. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1654-62.
51. Grozeva D. Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67: 318-27.
52. Bergen SE, O'Dushlaine CT, Ripke S et al. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17:880-6.
53. Green EK, Rees E, Walters JTR et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:89-93.
54. Grozeva D, Kirov G, Conrad DF et al. Reduced burden of very large and rare CNVs in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2013;15:893-8.
55. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012;17:421-32.
56. Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron* 2011;72:951-63.
57. Power RA, Kyaga S, Uher R et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:22-30.
58. Georgieva L, Rees E, Moran JL et al. De novo CNVs in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2014;23:6677-83.
59. Sanders SJ, He X, Willsey AJ et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron* 2015;87:1215- 33. *World Psychiatry* 16:3 – October 2017
60. Vulto-van Silfhout AT, Hehir-Kwa JY, van Bon BWM et al. Clinical significance of de novo and inherited copy-number variation. *Hum Mutat* 2013; 34:1679-87.
61. McRae JF, Clayton S, Fitzgerald TW et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 2017;542:433-8.
62. Singh T, Walters JTR, Johnstone M et al. Rare schizophrenia risk variants are enriched in genes shared with neurodevelopmental disorders. *bioRxiv* 2016:69344.
63. Robinson EB, St Pourcain B, Anttila V et al. Genetic risk for autism spectrum disorders and neuropsychiatric variation in the general population. *Nat Genet* 2016;48:552-5.
64. Rauch A, Wieczorek D, Graf E et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012;380:1674-82.
65. De Rubeis S, He X, Goldberg AP et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014;515:209-15.
66. Kataoka M, Matoba N, Sawada T et al. Exome sequencing for bipolar disorder points to roles of de novo loss-of-function and protein-altering mutations. *Mol Psychiatry* 2016;21:885-93.
67. Goes FS, Pirooznia M, Parla JS et al. Exome sequencing of familial bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2016;73:590-7.
68. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *bioRxiv* 2016:48991.
69. O'Donovan MC. What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium. *World Psychiatry* 2015;14:291-3.
70. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and maintained by background selection. *bioRxiv* 2016:68593.
71. Tansey KE, Rees E, Linden DE et al. Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. *Mol Psychiatry* 2016;21:1085-9.
72. Hubbard L, Tansey KE, Rai D et al. Evidence of common genetic overlap between schizophrenia and cognition. *Schizophr Bull* 2016;42:832-42.

73. Riglin L, Collishaw S, Richards A et al. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:57-62.
74. St Pourcain B, Robinson EB, Anttila V et al. ASD and schizophrenia show distinct developmental profiles in common genetic overlap with populationbased social communication difficulties. *Mol Psychiatry* (in press).
75. D'Angelo D, Lebon S, Chen Q et al. Defining the effect of the 16p11.2 duplication on cognition, behavior, and medical comorbidities. *JAMA Psychiatry* 2016;73:20-30.
76. Owen MJ, Doherty JL. What can we learn from the high rates of schizophrenia in people with 22q11.2 deletion syndrome? *World Psychiatry* 2016; 15:23-5.
77. Rees E, Kirov G, Sanders A et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2014;19:37-40.
78. McCarroll SA, Hyman SE, Han Y et al. Progress in the genetics of polygenic brain disorders: significant new challenges for neurobiology. *Neuron* 2013; 80:578-87.

DOI:10.1002/wps.20440