

Многофакторные полигенные модели в персонифицированной психиатрии

Алфимова М.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Резюме. Одним из важнейших вызовов психиатрии в постгеномную эру является персонификация помощи на основе использования индивидуальной полногеномной информации. Многообещающим инструментом представляются прогностические многофакторные модели с применением полигенных баллов риска (PGRS). В статье обсуждается потенциал полностью полигенных моделей, в которых все предикторы представлены в виде PGRS соответствующих фенотипов, и моделей, в которых индивидуальная генетическая информация, заложенная в PGRS, дополнена эпигенетическими данными.

Ключевые слова: психическое расстройство, прогноз, полигенные баллы риска, многофакторные модели, эпигенетика, метилирование ДНК

Multivariate polygenic models in personalized psychiatry

Alfimova M.V.

Mental Health Research Center, Moscow

Summary. Personalizing patient care through the use of individual genome-wide information is one of the key challenges for psychiatry in the post-genomic era. Prognostic multivariate models incorporating polygenic risk scores (PGRS) seem to be a promising tool. The article discusses the potential of fully polygenic models, in which all predictors are represented as PGRS of the corresponding phenotypes, and models, in which the individual genetic information embedded in the PGRS is supplemented with epigenetic data.

Keywords: psychiatric disease, prognosis, polygenic risk scores, multivariate models, epigenetics, DNA methylation

Одним из важнейших вызовов медицине в постгеномную эру является создание методов прогноза и вмешательств, основанных на использовании полногеномной информации. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили генетические варианты, связанные с распространёнными психическими заболеваниями, и показали, что существенная часть наследуемости этих фенотипов объясняется полигенным компонентом, состоящим из многих тысяч однонуклеотидных замен с небольшими индивидуальными эффектами. Один из способов учесть общее влияние этих локусов на фенотип состоит в построении полигенных баллов риска (PGRS), объединяющих локусы с учетом силы связи каждого из них с заболеванием.

В контексте персонализированной медицины, PGRS — это форма, в которой индивидуальные генетические особенности могут быть использованы для прогноза клинических и адаптационно значимых фенотипов и выбора на этой основе оптимальных путей помощи больному. Строго говоря, многофакторная природа и существенный стохастический элемент в вариации черт человека означает, что точный индивидуальный прогноз невозможен даже при условии оценки всех генетических эффектов. Тем не менее, модели на основе полногеномных данных позволяют осуществлять тонкую, практически важную стратификацию пациентов с различными профилями риска, устойчивости или потребностей.

В 2018 г. журнал «Nature» констатировал, что подходы, связанные с PGRS, «взяли штурмом»

геномные исследования в области предсказательной медицины [8]. В опубликованном летом 2019 г. правительством Великобритании предварительном плане развития здравоохранения указывается на PGRS как на потенциально важный инструмент персонификации помощи больным и анонсируется масштабный проект его дальнейшего анализа с позиций доказательной практики [1]. Надежды на успех объясняются существенным увеличением выборок GWAS, что позволяет точнее оценивать небольшие эффекты отдельных локусов; совершенствованием методологии расчета PGRS; появлением, благодаря созданию национальных биобанков, GWAS для широкого набора фенотипов.

В настоящий момент, после волны «hope and hype» вокруг PGRS, растет число работ, в которых делается попытка реально оценить возможности PGRS и их слабые места. В частности, широко обсуждается применимость PGRS, основанных на современных GWAS, для прогноза в различных когортах. Уже известно, что предиктивная сила PGRS значительно варьирует не только в разных этнических популяциях, но также зависит от социально-демографических характеристик как выборки самого GWAS, так и когорты, в которой риск прогнозируется, что отчасти отражает ожидаемые генотип-средовые взаимодействия. Вторая важнейшая проблема состоит в том, что этиологическая важность генов ошибочно интерпретируется как их предиктивная способность. Между тем, оценка предиктивной способности требует перевода отношения шансов (OR) для групп

с высокими и низкими PGRS в параметры чувствительности и специфичности с учетом распространенности заболевания. При этом расчеты показывают — чтобы выявление лиц с максимальными баллами риска имело практический смысл для прогноза заболевания, OR должно составлять около 100, а это далеко от опубликованных к настоящему времени для психических расстройств значений [7].

Основной путь преодоления этих проблем — создание многофакторных моделей, в которых PGRS используется в комплексе с другими предикторами. Это согласуется с концепциями развития здравоохранения различных стран, включая РФ, в которых подчеркивается, что генетическую информацию нужно учитывать наряду с прочими установленными факторами риска. Исследования также показывают, что многофакторные модели лучше классифицируют больных и здоровых, чем модели, основанные только на PGRS болезни, или многофакторные модели без PGRS.

Наиболее полно преимущества PGRS могут быть реализованы с помощью многофакторных моделей, в которых все предикторы представлены в виде PGRS соответствующих фенотипов. Апробация таких моделей, проведенная на нескольких признаках, позволяет надеяться, что они найдут применение для персонализированных вмешательств. Эти модели могут восполнить информацию о преморбидных особенностях пациента и минимизируют проблему причинно-следственных связей между изучаемыми признаками. Например, нетрудоспособность больного шизофренией может быть как следствием, так и причиной снижения его когнитивного функционирования, и PGRS интеллекта могут оказаться более надежными показателями при оценке трудового потенциала пациента, чем результаты обследования в момент осуществления прогноза. Далее, чисто полигенные модели позволяют учитывать некоторые влияния среды. Так, PGRS пациента отчасти отражают факторы риска, которые ранее считались средовыми. Например, PGRS шизофрении пробанда коррелирует с возрастом отца на момент рождения [4]. Кроме того, поскольку родители обеспечивают потомство не только генотипом, но и средой, и эта среда отражает генетические особенности родителей (явление, называемое генетической средой, *genetic nurture*), мож-

но предположить, что включение PGRS родителей пробандов повысит прогностическую силу моделей. Уже показано, что PGRS образования матери улучшает предикцию социального успеха человека, основанную на его собственном образовательном PGRS [2]. Важно отметить и экономические преимущества чисто полигенных моделей, поскольку для них требуется лишь расчет дополнительных PGRS на основе уже имеющейся полногеномной информации.

Вторым направлением совершенствования инструментов оценки риска, основанных на PGRS, является пока редко обсуждаемая возможность включения в многофакторные модели эпигенетических данных. GWAS психических заболеваний выявили ассоциации преимущественно в некодирующих участках генома, что можно объяснить ролью этих участков в регуляции работы генов. Кроме того, сигналы GWAS и полногеномного анализа метилирования (MWAS) при психических расстройствах, как правило, лишь частично ко-локализованы. Таким образом, эпигенетические метки, такие, в частности, как метилирование ДНК, указывающие на актуальный статус работы гена и являющиеся отражением не только генетических, но и средовых влияний, могут дополнить индивидуальную генетическую информацию, которую несут PGRS. Форма введения эпигенетической информации в модели может быть различной. Так, возможен расчет полиметилового балла, включающего все регионы с дифференциальным метилированием у больных (*poly-methylation risk scores*, PMRS). Такие баллы уже существуют, например, для возраста и курения, но пока отсутствуют в психиатрии, хотя подходы к их расчетам обсуждаются [3] и по меньшей мере одна работа по апробации PMRS шизофрении представлена в виде препринта [9]. Возможно, достаточным окажется учет данных только об участках с энхансерной активностью или о единичных установленных метиломных маркерах фенотипа (см. например, [5,6]).

В целом многофакторные модели с применением PGRS представляются многообещающим инструментом персонализированной медицины, включая психиатрию, и требуют дальнейшего развития.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-00056).

Литература / References

1. *Advancing our health: prevention in the 2020s — consultation document.* <https://www.gov.uk/government/consultations/advancing-our-health-prevention-in-the-2020s/advancing-our-health-prevention-in-the-2020s-consultation-document#references>. Accessed August 30, 2019.
2. Belsky DW, Domingue BW, Wedow R et al. Genetic analysis of social-class mobility in five longitudinal studies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:E7275-E7284. doi: 10.1073/pnas.1801238115
3. Hüls A, Czamara D. Methodological challenges in constructing DNA methylation risk scores. *Epigenetics.* 2019. doi: 10.1080/15592294.2019.1644879.
4. Krapohl E, Hannigan LJ, Pingault J-B et al. Widespread covariation of early environmental exposures and trait-associated polygenic variation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(44):11727-11732. doi: 10.1073/pnas.1707178114

5. Li P, Marshall L, Oh G, et al. Epigenetic dysregulation of enhancers in neurons is associated with Alzheimer's disease pathology and cognitive symptoms. *Nat Commun.* 2019;10(1):2246. doi:10.1038/s41467-019-10101-7
6. Pai S, Li P, Killinger B, et al. Differential methylation of enhancer at IGF2 is associated with abnormal dopamine synthesis in major psychosis. *Nat Commun.* 2019;10(1):2046. Published 2019 May 3. doi:10.1038/s41467-019-09786-7
7. Wald NJ, Old R. The illusion of polygenic disease risk prediction. *Genet Med.* 2019;21(8):1705-1707. doi: 10.1038/s41436-018-0418-5
8. Warren M. The approach to predictive medicine that is taking genomics research by storm. *Nature.* 2018;562(7726):181-183. doi: 10.1038/d41586-018-06956-3
9. Watkeys, OJ, Cohen-Woods S, Quidé Y et al. Derivation of Poly-Methylomic Profile Scores for Schizophrenia. *bioRxiv.* Preprint first posted online Apr. 12, 2019; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/607309>.

Сведения об авторах

Алфимова Маргарита Валентиновна — доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: m.alfimova@gmail.com