

Полногеномные ассоциативные исследования в суицидологии — анализ основных результатов

Розанов В.А.^{1,5}, Мазо Г.Э.^{2,5}, Кулемин Н.А.^{3,4}, Горбачев А.Ю.⁴, Касьянов Е.Д.²

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 192019, Россия

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА, 119435, г. Москва, Россия

⁴zenome.io.ltd, г. Москва, Россия

⁵Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. Изучение генетики суицидального поведения можно условно разделить на несколько этапов: 1) этап классических методов психогенетики; 2) этап поиска генов-кандидатов; и 3) этап поиска маркеров на основе широкогеномных ассоциаций (GWAS). Поиск ассоциаций с генами-кандидатами длительное время был посвящен основным нейромедиаторным системам мозга (система серотонина, катехоламинов, ГАМК, возбуждающих аминокислот и др.), и лишь в последние годы — генам системы стресс-реагирования и нейротрофинам. Широкогеномные исследования на основе чип-гибридизации обнаружили множество ассоциаций с генами, имеющими отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Это подтверждает ценность моделей стресс-уязвимости и стресс-диатеза, в которых большое внимание уделяется ранним этапам развития мозга и сопутствующей им высокой нейропластичности, а также указывает на роль хронического воспаления и ассоциированных с ним нарушений психического здоровья. В то же время, GWAS в суицидологии редко подтверждают результаты друг друга, что может быть связано с различными приемами биоинформатики, различиями в описании фенотипов и дизайне исследования. Необходимы дальнейшие исследования по всем трем направлениям, с привлечением, в том числе, секвенирования нового поколения, в частности, полноэкзомного секвенирования.

Ключевые слова: самоубийство, суицидальное поведение, полногеномные ассоциативные исследования, гены, связанные с развитием нервной системы, стресс-уязвимость, нейропластичность.

Genome-wide association studies in suicidology — analysis of main results

Rozanov V.A.¹, Mazo G.E.², Kulemin N.A.^{3,4}, Gorbachev A.Yu.⁴, Kasyanov E.D.²

¹Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

³Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine

⁴Zenome, Moscow, Russian Federation

Summary. Studies of suicide genetics can be divided into 3 periods: 1) period of classical methods of behavioral genetics; 2) candidate genes association studies, and 3) genome-wide association studies. The majority of studies using candidate genes strategy has been dedicated to main neurotransmitter systems (serotonine, catecholamines, GABA, excitatory aminoacids system, etc.) and in the last decade — to genes of the stress-reactivity system and neurotrophins. On the other hand among main GWAS findings are genes that are involved in neurodevelopment, neuroplasticity, cell adhesion and migration, proliferation and intracellular signaling, as well as immune system functions. We consider it a confirmation of the relevance of the stress-vulnerability models that imply key role of the early development and involvement of the neuroplasticity, as well as models that focus on stress as a systemic reaction of the organism in pathogenesis of suicidal behavior. It should be noted that findings of different GWAS studies most often do not coincide and in general produce rather heterogeneous picture. It may be due to differing bioinformatics approaches, phenotypes description differences and study design peculiarities. We consider that more research is needed in all three directions with involvement of NGS approaches, in particular whole-exome sequencing.

Key words: suicide, suicidal behavior, GWAS, neurodevelopmental genes, stress-vulnerability, neuroplasticity.

С эволюционно-этологической точки зрения суицидальное поведение часто рассматривается как особая форма поведения, присущая исключительно человеку и имеющая биологическую природу, и в чем-то напоминающая самоповреждающее поведение, присущее и человеку, и животным [5]. Завершенное самоубийство чаще

всего ассоциировано с психическим расстройством, однако встречается и вне психической патологии. Семейный характер суицида является основанием для поиска генетических факторов, лежащих в его основе и, возможно, перекрывающихся с маркерами психических расстройств [2, 4]. В последние десятилетия все чаще высказыва-

ется мысль, что генетические маркеры суицидального поведения (к которому относят суицид, суицидальные попытки и иногда — устойчивые суицидальные мысли и намерения) можно будет использовать для предикции суицидальности [3].

Исследования в области генетики суицидального поведения условно могут быть разделены на несколько этапов: 1) этап использования методов классической психогенетики (семейного, близнецового и метода приемных детей); 2) этап поиска ассоциаций с генами-кандидатами (association и linkage studies), и 3) этап широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS). Каждый из этих этапов внес свой вклад в понимание генетики суицида, но оценки наследуемости суицидального поведения при использовании методов психогенетики (42-45%) значительно превышают полученные в процессе GWAS (2-5%) [1].

Нами проанализированы 16 опубликованных к настоящему моменту GWAS, в которых в качестве фенотипа выступает суицидальное поведение. Из них в 3-х учитываются суицидальные мысли, в 5-ти — суицидальная попытка, в 6-ти случаях и то и другое, и в 2-х работах — завершённый суицид. Все работы опубликованы в период с 2010 по 2019 г., по дизайну представляют собой тип «случай-контроль». Группы включают в себя от 69 случаев и 30 контролей (завершённый суицид) до более чем 6000 случаев и 40000 контролей (суицидальные попытки, популяционный уровень). В работах использованы чипы в основном фирмы Illumina, с набором полиморфизмов от ~300000 до ~2 млн, например, PsychChip, GeneChip® Mapping 50K Xba, Illumina Omni1-Quad Beadchip и аналогичные. По способу анализа получаемой информации используются три основных приема: 1) классический вариант “SNP by SNP”; 2) анализ с учетом гетерогенности СНП в пределах отдельных генов; и 3) оценка полигенного риска, а также использование обогащения по функциональному признаку, учет белок-белковых взаимодействий и сопоставление с референсными базами, включая базы PGC.

Исследования генов-кандидатов в основном касались нейромедиаторных систем (серотонинергическая и дофаминергическая системы, система ГАМК, другие системы), а также системы стресс-реагирования и системы нейротрофинов [1]. В то же время, находки, полученные в ходе GWAS, представлены широким набором полиморфизмов, имеющих отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям. Мы полагаем, что это является подтверждением моделей стресс-уязвимости, которые рассматривают это явление как результат раннего развития [2, 4]. Ассоциации с генетическими маркерами, имеющими отношение к разным функциям организма, могут отражать вклад в уязвимость

самых разных систем, которые создают предпосылки к суицидальности либо деформируя процессы нейрогенеза, или путем компрометации метаболической и иммунной регуляции.

Анализ работ свидетельствует о целом комплексе проблем, связанных с GWAS в суицидологии. Для них характерна крайне низкая воспроизводимость результатов даже при условии близости описываемых фенотипов. Всего 4 гена повторялись в различных независимых исследованиях — *CTNNA3* (белок из семейства винкулина/альфа-катенина, участвует в межклеточных взаимодействиях), *NTRK2* (тирозин-протеинкиназа 2, рецептор нейротрофинов), *LSAMP* (мембранный протеин, ассоциированный с лимбической системой, молекула адгезии, участвует в развитии ЦНС) и *FOXN3* (forkhead/winged helix transcription factor family, предположительно участвует в устранении ошибок при транскрипции). Очень часто первоначальные находки в идентифицированной популяции не находят подтверждения на других популяциях. Велики различия в числе выявляемых ассоциаций в разных работах — от нуля до сотен генов. Можно предполагать, что это связано с различающимися биоинформатическими подходами. По мере усложнения статистических приемов (например, при оценке полигенного риска), а особенно при использовании дополнительных источников информации, отражающих функциональные взаимоотношения между генами и их продуктами (белок-белковые взаимодействия, анализ обогащения по функциональному признаку), число выявляемых маркеров растет.

Другие проблемные аспекты GWAS — это следование принципу «распространенные полиморфизмы — распространенные заболевания». В данном случае имеется в виду, что все rs на коммерческих чипах — это мутации, присущие большинству людей, и подразумевается, что распространенные заболевания обусловлены множественным вкладом таких наиболее часто встречающихся полиморфизмов. В то же время, суицид — это очень редкое явление (примерно 0,014% в среднем по всей человеческой популяции), в силу этого, вполне вероятно, искать нужно как раз редкие, а не распространенные мутации. Другие сложности и неопределенности связаны с взаимодействием генов между собой и с факторами среды. Для идентификации редких (но вполне вероятно — важных маркеров) нужны другие подходы, в частности, секвенирование всего экзона. Интерес представляет также анализ вариаций копий генов, отличающих лиц с суицидальным поведением. Необходимо продолжать исследования в области генетики суицида на всех трех направлениях, о которых шла речь выше, с привлечением самых современных методов, включая в секвенирование всего генома, анализ метилома, метаболома и даже микробиома, учитывая роль воспаления и нервного механизмов.

Список литературы

1. Розанов В.А., Кибитов А.О., Гайнетдинов Р.Р. и др. Современное состояние молекулярно-генетических исследований в суицидологии и новые возможности оценки риска суицида. Суицидология. 2019;10(1):3-20. [Rozanov V.A., Kibitov A.O., Gainetdinov R.R., Merinov A.V., Zotov P.V. Molecular genetics studies in suicidology and new opportunities of risk assessment. Suicidology. 2019;10(1):3-20. (In Russ).] doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-01(34)-3-20.
2. Heeringen, van K., Mann J.J. The neurobiology of suicide. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(1):63-72. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70220-2
3. Medeiros de A.V., Bezerra D.G., de Andrade T.G. et al. Genetic Polymorphisms Might Predict Suicide Attempts in Mental Disorder Patients: A Systematic Review And Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(7):820-7.
4. Pandey G. N. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disorders*. 2013;15(5):524-541.
5. Preti A. Animal model and neurobiology of suicide // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35:818-830.
6. Voracek, M., Loibl, L.M. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119:463-475.

Сведения об авторах

Розанов В.А. — д.м.н., проф., профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения, ф-т психологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, E-mail: v.rozanov@spbu.ru.

Мазо Г.Э. — д.м.н., ученый секретарь, рук. отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кулемин Н.А. — научный сотрудник, рук. группы анализа геномных данных человека, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА, г. Москва, соучредитель: zenome.io.ltd, г. Москва, Россия. E-mail: maveriksvao@gmail.com

Горбачев А.Ю. — генеральный директор ООО «Институт геномного анализа», соучредитель zenome.io.ltd, г. Москва, E-mail: alex@zenome.io

Касьянов Е.Д. — аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: ohkasyan@yandex.ru