

## Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств

Касьянов Е.Д.<sup>1</sup>, Мазо Г.Э.<sup>1,3</sup>, Кибитов А.О.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

**Резюме.** Аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство) — мультифакториальные заболевания с полигенным наследованием, что предполагает задействованность множественных нейробиологических механизмов. Фенотип аффективных расстройств представляет собой гетерогенную группу клинически сходных психопатологических симптомов, что также значительно затрудняет обнаружение потенциальных биомаркеров и новых терапевтических мишеней. Изучение семей с высоким риском развития аффективных расстройств с использованием как клинического, так и молекулярно-генетического подходов, может во многом помочь в исследовании нейробиологического базиса депрессивных состояний, а также в выявлении эндофенотипов аффективных расстройств. Важнейшим критерием эндофенотипа является его наследуемость, что возможно доказать только в рамках семейного дизайна исследования. Наилучшие перспективы имеют комплексные клинические и молекулярно-генетические исследования на основе семейного дизайна.

**Ключевые слова:** депрессия, семейные исследования, семейная отягощенность, наследственность, генетика, эндофенотипы.

### The role of genetic research with family design in the study of affective disorders

Kasyanov E.D.<sup>1</sup>, Maso G.E.<sup>1</sup>, Kibitov A.O.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russian Federation

**Summary.** Affective disorders (recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder) are multifactorial and polygenic diseases, which suggests the involvement of multiple neurobiological mechanisms. The phenotype of affective disorders is a heterogeneous group of clinically similar psychopathological symptoms, which also makes it difficult to detect potential biomarkers and new therapeutic targets. To study families at high risk of developing affective disorders using both clinical and molecular genetic approaches can help to study the neurobiological basis of depressive conditions, as well as to identify endophenotypes of affective disorders. The most important criterion for an endophenotype is its heritability, which can be proved only within the framework of the family design of the study. Comprehensive clinical and molecular genetic studies based on family design have the best prospects.

**Keywords:** depression, family study, family burden, heredity, genetics, endophenotypes.

Семейный дизайн является одним из самых популярных в области генетических исследований и имеет множество уникальных возможностей для изучения риска развития того или иного заболевания на основе оценки полигенных и общих внешнесредовых компонентов генетического риска, в том числе и для выявления возможных наследственных форм. Кроме того, семейный дизайн может служить ещё одним способом преодоления генетической гетерогенности, помимо стратификации выборки по возрасту, полу и национальности, а изучение взаимосвязи между членами семьи [12]. Однако, несмотря на эти сильные стороны, семейный дизайн редко используется в текущих клинических и фундаментальных исследованиях психических (в т.ч. аффективных) расстройств по причине трудоемкости сбора данных и трудностей в мотивации пациентов и их родственников к участию в таких исследованиях.

Первые качественные семейные исследования [5] сообщили о 19-кратном увеличении риска развития биполярного аффективного расстройства (БАР) и 12-кратном увеличении риска развития рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) среди родственников первой степени 54-х биполярных пробандов в сравнении с родственниками контрольной группы в израильской выборке. Кроме того, у лиц с семейной отягощенностью БАР более высок риск развития быстрых циклов — самого неблагоприятного типа течения данного расстройства. Также у лиц с семейной историей БАР более высок риск развития коморбидного панического расстройства, психотических аффективных эпизодов, расстройств зависимости от ПАВ и суицида [8].

Исследования семей с повышенным риском развития РДР также свидетельствуют о явной передаче депрессивных симптомов между поколениями. В частности, в проспективном исследо-

вании 62 семей, которое длилось с 1982 по 2015 гг. в США, было обнаружено, что биологические дети родителей с наличием депрессии имели двукратное увеличение риска возникновения данного расстройства, зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и суицидальных мыслей по сравнению детьми, родители которых не страдали депрессивным расстройством [13].

Важно, что помимо повышенного риска развития БАР, родственники биполярных пробандов имеют повышенный риск развития ряда связанных по клинической картине расстройств, включая РДР и шизоаффективное расстройство [11].

Результаты мета-анализа высококачественных семейных и близнецовых исследований продемонстрировали, что показатели наследуемости РДР составляют до 37-38%, а БАР — до 85% [3]. Более низкий показатель наследуемости для РДР может быть проявлением условно «мягкого» генетического влияния в совокупности с более низкой обрабатываемостью и гиподиагностикой РДР. В тоже время, популяционная частота депрессий (10-12%) на порядок превышает частоты БАР (около 1%) и является максимальной для заболеваний психической сферы, за исключением аддикций.

В рамках дизайна, включающего генетический анализ пациентов с семейной историей депрессии, показана связь депрессивных симптомов в подростковом возрасте с историей депрессии у матери при наличии А-аллеля полиморфизма rs53576 окситоцинового рецептора [10]. Также имеются данные, что полиморфизм rs33990840 гена рецептора аргенина-вазопресина 1В, связанного с работой гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой оси (ГГН-оси), ассоциирован с тревогой и депрессией у лиц с попытками суицида и семейной отягощенностью по депрессии [2]. В другом близнецовом исследовании представлены доказательства влияния функционального полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга (англ. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и сопутствующих стрессорных событий на развитие депрессии [4].

В семейном исследовании БАР [9] в котором изучалось 74 родословных (в общей сложности 411 человек, в том числе 96 пациентов с БАР), учёные идентифицировали один нуклеотидный полиморфизм (rs9834970), локализованный на хромосоме 3p22.3 в межгенной области и несвязанный с регуляторными геномными последовательностями. В другом исследовании [7] было включено 173 триады (оба родителя и ребенок) с БАР I типа, которые были составлены из 522 человек

с двумя родителями в 332 ядерных семьях. В исследовании не удалось идентифицировать связь БАР с аллелем val66 гена BDNF, аллелем L гена COMT-I или коротким S аллелем полиморфного локуса 5-HTTLPR гена транспортера серотонина.

В самом большом на сегодняшний день генетическом исследовании БАР с семейным дизайном было выполнено полногеномное секвенирование у 200 человек из 41 семей с БАР. Результаты продемонстрировали доказательства наличия редких вариантов ассоциаций (гены ANK3, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNG2, CAMK2A, и NGF), связанных с передачей сигналов  $\gamma$ -аминомасляной кислотой и кальциевыми каналами [1]. В другом исследовании анализировался экзом (секвенирование экзонов) у 36 пораженных родственников из 8 мультиплексных семей, после чего был проведён мета-анализ исследований «случай-контроль» (3541 случаев БАР) и контрольной группы (4774 человек) [6]. Учёные обнаружили 84 редких (частота <1%) сегрегирующих варианта в 82 генах. Затем в результате мета-анализа исследований «случай-контроль» было выявлено 19 генов (VWA8, RPGRIP1L, SLC4A1, DAG1, APPL2, FRAS1, AHNAK, KDM5B, CCDC109B, SLC12A4, DHX38, POSTN, LRP5, NYOU1, RBM4B, FAM129A, MLK4, POSTN, HSP90AA1), которые были номинально связаны с БАР на основе индивидуальных вариантов или подхода, основанного на генной нагрузке.

**Заключение:** Методы классической генетики последовательно продемонстрировали, что аффективные расстройства могут агрегироваться в семьях среди кровных родственников. Однако новые молекулярно-генетические исследования выявили полигенную природу данных расстройств, а также значительную генетическую и фенотипическую гетерогенность, что значительно затруднило обнаружение потенциальных биомаркеров и новых терапевтических мишеней. Изучение семей с высоким риском развития аффективных расстройств с использованием как клинического, так и молекулярно-генетического подхода, может во многом помочь в исследовании генетического базиса РДР и БАР, а также в выявлении эндофенотипов аффективных расстройств при условии обнаружения отклонений в биологических показателях (напр., биохимических) как у здоровых родственников, так и у лиц с аффективными расстройствами. Необходимы дальнейшие комплексные клинико-генетические исследования семей с данными расстройствами.

#### Список литературы/References

1. Ament SA, Szelinger S, Glusman G et al. Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 17;112(11):3576-81.
2. Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, Sokolowski M. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jul;38(8):1504-11. doi: 10.1038/npp.2013.49
3. Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med*. 2011 Jan;41(1):33-40. <https://doi.org/10.1017/S003329171000084X>

4. Chen J., Li X., McGue M. *The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: evidence from a longitudinal twin study.* *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(10):1066-73. doi: 10.1111/jcpp.12099
5. Gershon ES, Mark A, Cohen N, Belizon N, Baron M, Knobe K. 1975. *Transmitted factors in the morbid risk of affective disorders: a controlled study.* *J Psychiatr Res* 12:283- 299
6. Goes FS, Pirooznia M, Parla JS, Kramer M et al. *Exome Sequencing of Familial Bipolar Disorder.* *JAMA psychiatry.* 2016, 73(6), 590-7.
7. Mick E et al. *Family-based association study of the BDNF, COMT and serotonin transporter genes and DSM-IV bipolar-I disorder in children.* *BMC Psychiatry.* 2009 Feb 4;9:2. doi: 10.1186/1471-244X-9-2]
8. Saunders EH, Scott LJ, McInnis MG, Burmeister M. *Familiality and diagnostic patterns of subphenotypes in the National Institutes of Mental Health bipolar sample.* *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2008, 147B, 18–26.
9. Secolin R et al. *Family-based association study for bipolar affective disorder.* *Psychiatr Genet.* 2010 Jun;20(3):126-9. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833a2050.
10. Thompson S.M., Hammen C., Starr L.R. *Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression.* 2014;43:11-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.01.012
11. Tsuang MT, Faraone SV. *The genetics of mood disorders.* Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1980. p. 31–101.
12. Yalu W, Alexandra B, Qing L. *Risk Prediction Modeling on Family-Based Sequencing Data Using a Random Field Method.* *Genetics.* 2017 vol. 207 no. 1 63-73 <https://doi.org/10.1534/genetics.117.199752>
13. Weissman MM, Talati A, Hamilton SP. *Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;25;368(1615):20120129

#### Сведения об авторах

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

**Мазо Галина Элевна** — 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

**Кибитов Александр Олегович** — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, E-mail: druggen@mail.ru