

На распутье психиатрической эпигеномики

Традиционно этиологию психических расстройств связывают с сочетанным влиянием генетических факторов риска и факторов окружающей среды. Поскольку влияние окружающей среды трудно детально оценить, большое внимание уделяется генетике. Однако, несмотря на возрастающие масштабы генетических исследований психических расстройств, очевидно, что структурные различия ДНК не могут объяснить все аспекты этих заболеваний.

Начало XXI века в психиатрических исследованиях ознаменовалось развитием эпигенетики и в последующем – эпигеномики¹. Быстрорастущая популярность эпигенетических подходов в исследовании психических заболеваний и патологии человека в целом может быть объяснена несколькими факторами. Ряд исследований в области клеточной биологии показал, что гистоны – не просто пассивный каркас для упаковки двух наборов нитей ДНК длиной 2 метра в ядро клетки размером в микрометр. Ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и другие виды химических модификаций гистонов определяют доступность локального хроматина, который, в свою очередь, регулирует связывание факторов транскрипции и активацию генов. Обнаруженные регуляторные функции модификаций гистонов сходны с функциями ДНК модификаций, которые включают метилирование и другие ковалентные соединения с цитозинами. К этому времени уже было установлено, что модификации ДНК объясняют моноаллельную экспрессию импринтированных генов, супрессию геномных ретрозлементов и инактивацию X-хромосомы². За некоторыми исключениями, плотность модифицированных цитозинов в регуляторных элементах генов коррелирует с транскрипционной активностью.

Осознание того, что эпигенетические факторы играют ключевую роль в регуляции генов и геномов, ставит их в один ряд с вариациями последовательности ДНК. Стало очевидно, что сбой эпигенетического “программного обеспечения” может быть столь же пагубным, как и изменения в последовательности ДНК (“аппаратном обеспечении”). Кроме того, чувствительность эпигенетического кода к окружающей среде позволяет ему быть “интерфейсом” между генами и окружающей средой. Это дает основания высказать новые идеи о взаимодействии ДНК и окружающей среды в определении сложных фенотипов посредством эпигенетических исследований³. Например, одной из главных загадок в патологической биологии человека является то, почему однойцевые близнецы часто не имеют общих фенотипов. Из исследований изогенных растений и инбредных животных известно, что генетически идентичные организмы могут иметь многочисленные эпигенетические различия, некоторые из которых могут приводить к формированию различных фенотипов⁴. Важно, что не все эпигенетические изменения вызываются факторами окружающей среды. Случайные ошибки в эпигенетических профилях могут накапливаться с течением времени, приводя к значительным молекулярным и, как следствие, фенотипическим различиям.

Эпигенетика определила некоторые «слепые пятна» в психиатрических исследованиях. К наиболее значимым из них относятся возрастные и временные фенотипические изменения в организмах. Появляется все больше доказательств того, что эпигеномы “стареют” частично детерминированным образом. Лучшей иллюстрацией запрограммированного старения являются эпигенетические «часы»: возраст-зависимые изменения метилирования нескольких сотен цитозинов, которые позволяют точно предсказать хронологический возраст индивидуума⁵. Медленное

отклонение от здорового эпигенетического старения может не вызвать проблем со здоровьем ни в конкретный момент, ни даже в течение длительного периода времени. Подобный механизм может объяснить, почему люди, имеющие наследственные факторы риска развития заболевания, остаются здоровыми в течение нескольких десятилетий после рождения. После начала заболевания эпигеномы способны также флюктуировать, что может привести к ремиссиям и рецидивам заболевания. Наконец, накопление характерных для старения эпигенетических изменений у пожилых людей может превзойти эффекты эпигеномов болезни, что приводит к частичному восстановлению и уменьшению выраженности симптомов психических расстройств в позднем возрасте.

Быстрорастущий интерес к психиатрической эпигенетике и эпигеномике лучше всего иллюстрируется статистикой PubMed. За последние 18 лет ежегодное количество публикаций с ключевыми словами «эпигенетика и психиатрия» увеличилось почти в 80 раз (6 и 478 статей в 2000 и 2018 годах соответственно). Большинство исследований сосредоточено на анализе метилирования ДНК. В типичном исследовании изучаются образцы периферической крови, собранные от сотен, в редких случаях тысяч пациентов с психическими расстройствами и участников контрольных групп с использованием микрочипов Illumina, которые определяют ~450 000 цитозинового сайтов в регуляторных и кодирующих областях генов. Стоит отметить, что микрочипы Illumina содержат лишь небольшую долю цитозинов, подверженных эпигенетическим изменениям, связанным с заболеваниями головного мозга. Анализ всего метилома у многих людей в популяционных исследованиях до сих пор был крайне дорогим, оставляя большие части эпигенома неисследованными.

Несмотря на значительные усилия, результаты эпигенетических и эпигеномных исследований в психиатрии скромны, и их интерпретация затруднена⁶. Большинство подобных исследований было проведено с использованием белых кровяных телец. На сегодняшний день до сих пор не ясно, могут ли такие “суррогатные” ткани быть полезны для изучения психических расстройств, учитывая, что эпигенетический статус и динамика нейронов и глиальных клеток отличаются от таковых у белых кровяных телец. Исследования, в которых мозг изучался посмертно, представляют особый интерес, но они также сталкиваются с проблемой отделения подлинных эпигенетических сигналов, вызывающих заболевание, от тех, которые возникают в процессе жизни человека с болезнью или не связанных с ней обстоятельств. Другой проблемой является гетерогенность типов клеток головного мозга – сочетание множества различных подтипов нейронов и глиальных клеток. Если пропорции клеточных подтипов изменялись, обнаруженные эпигенетические различия могут отражать клеточные различия, а не искомые эпигенетические изменения, связанные с болезнью. Наконец, даже в крупных и хорошо продуманных исследованиях средние различия в метилировании ДНК между пациентами с психическими расстройствами и группами контроля редко превышали 1%⁷, что затрудняло биологическую интерпретацию, особенно учитывая вариабельность, проявляемую эпигенетическими метками у разных людей.

В то же время, быстро развивается изучение основ эпигенетики. Недавние крупные эпигеномные исследования, такие как PsychENCODE, выявили многочисленные новые слои в эпигенетической и хроматиновой организации мозга⁸. Список эпигенетических меток увеличивается, и

недавно было обнаружено, что основные моноаминергические нейромедиаторы, такие как серотонин, могут присоединяться к гистонам и облегчать экспрессию генов в нейронах⁹.

Экспериментальные подходы также стали более сложными и информативными. Несколько лабораторных инноваций представляют особый интерес для психиатрической эпигеномики. Во-первых, одноклеточные подходы меняют значение эпигенетической стохастичности и непосредственно затрагивают вопросы различий типов клеток в головном мозге. Во-вторых, легко доступные соматические клетки, такие как фибробласты, могут быть перепрограммированы в нейроны, частично отражая характеристики мозговой ткани. В-третьих, технология CRISPR-Cas9 может быть использована не только для редактирования геномов, но и эпигеномов, что представляет значительный интерес для моделирования компонентов болезни в культуре тканей и на животных. В-четвертых, прогресс в вычислительных методиках позволил интегрировать эпигеномные данные с геномикой, транскриптомикой и метаболомикой. Комплексные междисциплинарные подходы позволяют выявлять узловые элементы и клеточные пути, вовлеченные в заболевание. Учитывая стремительное развитие молекулярной биологии и технологий визуализации мозга, идеальный эксперимент – проспективное эпигеномное исследование на живом мозге предрасположенных к психозу индивидов – в ближайшем будущем может перестать быть научной фантастикой.

Несмотря на существующие проблемы, эпигенетика и эпигеномика остаются важной частью психиатрических исследований. До сих пор нет лучших способов понять многочисленные динамические особенности сложных заболеваний, которые по определению не могут быть объяснены стабильной последовательностью ДНК. Раскрытие механизмов появления различий фенотипа у монозиготных близнецов или отсроченного возраста развития психоза имело бы большое значение для персонализированной психиатрии. Успех и прогресс психиатрической эпигенетики зависит от постоянно совершенствующихся экспери-

ментальных и вычислительных инструментов и, что еще более важно, от усердия и изобретательности ученых, работающих над этой очень интересной, но и крайне сложной областью биологии человека.

Arturas Petronis^{1,2}, Viviane Labrie^{3,4}

¹Campbell Family Mental Health Research Institute, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada;

²Institute of Biotechnology, Life Sciences Center, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

³Center for Neurodegenerative Science, Van Andel Research Institute, Grand Rapids, MI, USA;

⁴Division of Psychiatry and Behavioral Medicine, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, MI, USA

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

Petronis A, Labrie V. The crossroads of psychiatric epigenomics. *World Psychiatry*. 2019;18(3):353–354

При поддержке грантов: A. Petronis – National Institutes of Health, Canadian Institutes for Health Research, Brain Canada и Krembil Foundation; V. Labrie – US Department of Defense (W81XWH-18-1-0512) и Gibby & Friends vs. Parky Award.

Библиография

1. Labrie V, Pai S, Petronis A. *Trends Genet* 2012;28:42735.
2. Eden S, Cedar H. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4:2559.
3. Jirtle RL, Skinner MK. *Nat Rev Genet* 2007;8:25362.
4. Wong AH, Gottesman II, Petronis A. *Hum Mol Genet* 2005;14 Spec No 1:R118.
5. Horvath S, Raj K. *Nat Rev Genet* 2018;19:37184.
6. Birney E, Smith GD, Grealley JM. *PLoS Genet* 2016;12:e1006105.
7. Montano C, Taub MA, Jaffe A et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:50614.
8. Wang D, Liu S, Warrell J et al. *Science* 2018;362:eaat8464.
9. Farrelly LA, Thomson RE, Zhao S et al. *Nature* 2019;567:5359.

DOI:10.1002/wps.20675

Что является терапевтической резистентностью в психиатрии? Концепция «трудно поддающихся терапии» психических расстройств

С 2000 года наблюдается экспоненциальный рост числа публикаций, посвященных терапевтически резистентным психическим расстройствам. Не совсем ясно, обусловлено ли это в большей степени клинической потребностью, регуляторными органами, занимающимися выделением более однородных групп пациентов, или финансовыми ограничениями, определяющими стоимость терапии первой линии.

Более фундаментальный вопрос заключается в том, имеет ли смысл категориальное определение терапевтической резистентности^{1,2}. Есть ли у нас доказательства, чтобы выделить данную категорию, и если да, то какова возможная польза от этого для клинической практики? Если это ведет к формированию порога, по достижении которого могут быть использованы более эффективные варианты лечения, почему они же не могут быть выбраны на более ранних этапах терапии? В любом случае, данная концепция подчеркивает, что доступные варианты лечения на настоящий момент являются неоптимальными.

Конкретные данные о психопатологической или нейробиологической природе терапевтически резистентных пси-

хических расстройств, а следовательно, и о категориальном определении терапевтической резистентности, ограничены и, вне контекста клинических исследований, мало применимы³. При депрессии, тревожных расстройствах и шизофрении стандартным категориальным определением является “неадекватный ответ на по меньшей мере два адекватных (в достаточной дозе и длительностью не менее шести недель) курса лечения различными препаратами”. При расстройствах пищевого поведения, где психофармакология не является основным методом лечения, четкое определение терапевтической резистентности отсутствует. В связи с этим упор в определении сделан на тяжесть ассоциированной психопатологической симптоматики. При расстройствах личности часто упоминается терапевтическая резистентность, но в значении нежелания начинать или продолжать психотерапию.

Определение неадекватного ответа на терапию варьирует от расстройства к расстройству и иногда рассматривается по-разному у пациента на первом этапе лечения в сравнении с пациентом, резистентным к терапии. Ответ может считаться неадекватным на основании абсолютного