

Полнотранскриптомный анализ ассоциаций открывает новые возможности клинического применения генетических открытий для психических расстройств

M. Derks, Eric R. Gamazon. Transcriptome-wide association analysis offers novel opportunities for clinical translation of genetic discoveries on mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19(1):113-14.

Крупномасштабные генетические исследования выявили сотни статистически значимых связей между аллелями и риском развития психических расстройств, в том числе депрессии¹ и шизофрении². Эти данные свидетельствуют в пользу доказательства полигенной структуры психических нарушений. Таким образом, на риск заболевания влияют тысячи аллелей с небольшим индивидуальным эффектом.

Из-за полигенной природы психических расстройств генетические механизмы, лежащие в основе их патофизиологии, остаются до конца неизвестными. Ключевой задачей является обнаружение молекулярных последовательностей, лежащих в основе генетических ассоциаций. Здесь мы проиллюстрируем ценность интеграции генетики и транскриптомики (то есть изучения уровня регуляции экспрессии генов в клетках человека) и то, как это улучшит наше понимание биологических механизмов риска развития психических заболеваний. Далее мы обсудим, как эта методология может способствовать разработке улучшенных методов лечения психических расстройств.

Определение молекулярных последовательностей генетических факторов риска развития психического заболевания является сложной задачей по двум причинам. Во-первых, большинство связанных с заболеванием генетических факторов риска находятся в некодирующих областях генома, что позволяет предположить, что эти аллели действуют посредством регуляции экспрессии генов, а не путем непосредственного изменения белков. Во-вторых, из-за обширного неравновесного сцепления генов (linkage disequilibrium, LD) изолированно генетические исследования не смогут отличить причинные аллели от коррелирующих нефункциональных аллелей в пределах блока LD. Действительно, аллель может коррелировать только статистически с риском заболевания, следовательно, может не дать полезной информации о механизмах заболевания. Поэтому важно расширять генетические исследования путем интеграции функционально значимых промежуточных мер, отражающих механизмы молекулярных заболеваний (то есть экспрессию генов).

С этой целью Gamazon и соавт.³ разработали новый метод, который объединяет генетическую и транскриптомную информацию. Этот подход, называемый PrediXcan, является первой методологией полнотранскриптомного поиска ассоциаций (TWAS) и позволяет исследователям идентифицировать гены, экспрессия которых в значительной степени связана с риском заболевания. Он использует данные о генотипе и экспрессии генов из контрольной панели для определения регуляторных эффектов генетических вариантов и для определения того, какие гены экспрессируются иначе у пациентов по сравнению со здоровым контролем. Примером широко используемой справочной панели является ресурс GTEx⁴, который связывает данные генотипа с уровнями экспрессии генов в 48 тканях от 714 доноров, включая 13 областей мозга от 216 доноров.

Методы TWAS, такие как PrediXcan, имеют множество преимуществ. Во-первых, использование генетически определенной экспрессии генов из референс-панели психиатрически здоровых людей гарантирует, что ассоциации не

подвержены влиянию потенциальных искажающих факторов. Например, связанные с заболеванием переменные (такие как использование психотропных препаратов) могут привести к различиям в экспрессии генов, которые являются следствием, а не причиной психического заболевания.

Во-вторых, методы TWAS не только идентифицируют иначе экспрессируемые гены у пациентов по сравнению с контрольной группой, но также дают информацию о направленности эффекта, показывая, является ли экспрессия гена повышенной или пониженной. В-третьих, влияние аллеля на экспрессию генов может быть тканеспецифичным. TWAS позволяет исследователям изучать тканевую специфичность генетических эффектов. Например, ранее мы показали, что наиболее значительные генетические эффекты на экспрессию генов наблюдаются в тканях, имеющих отношение к заболеванию (например, в аорте для систолического артериального давления и в гиппокампе для болезни Альцгеймера)⁵. Недавно мы объединили генетические и транскриптомные данные для четырех психических расстройств (шизофрения, биполярное расстройство, депрессия и синдром дефицита внимания и гиперактивности), чтобы получить патофизиологическое представление о роли мозга, надпочечников (нейроэндокринные факторы) и толстой кишки (желудочно-кишечный тракт)⁶. Мы нашли новые генетические механизмы, лежащие в основе риска развития заболевания, и определили предполагаемые причинные гены. Интересно, что наш анализ выявил 70 генов, которые не были идентифицированы в первоначальном генетическом анализе, что иллюстрирует улучшенную мощность TWAS по сравнению с исследованиями поиска полногеномных ассоциаций (GWAS). Наши результаты подчеркнули важность анализа данных об экспрессии генов, собранных в различных тканях (помимо легко доступных образцов цельной крови), поскольку 76% предполагаемых причинных генов были обнаружены только в труднодоступных тканях, таких как мозг.

Интеграция генетических и транскриптомных данных предоставит прекрасные возможности для разработки улучшенной терапии психических расстройств. Генетические открытия могут ускорить репозиционирование лекарств путем выявления генов, на которые нацелены существующие фармацевтические соединения, – подход, известный как репрофилирование лекарственного препарата (drug repurposing)^{7,8}. Разработка нового препарата занимает в среднем 13–15 лет и стоит 2,5–3,5 млрд долларов США, и только с вероятностью ~ 10% новая терапия будет успешно одобрена государственными регулирующими органами. Напротив, репрофилирование лекарств позволяет повысить эффективность и снизить затраты, поскольку кандидаты уже создали профили безопасности в клинических испытаниях I фазы, а время до утверждения оценивается в 6,5 лет при средней стоимости 350 млн долларов. Сообщается, что лекарства, которые были связаны с расстройствами в генетических исследованиях, имеют в два раза больше шансов на клиническое одобрение по сравнению с лекарствами, не имеющими таких связей⁷.

TWAS важен не только для генетики, он также предоставляет важную информацию о том, ожидается ли от лекарства изменение паттернов экспрессии генов у пациентов и, следовательно, может ли оно изменить фенотип заболевания. Например, если ген, связанный с заболеванием, демонстрирует пониженный уровень экспрессии у пациентов, мы могли бы стремиться найти то лекарство, которое увеличивает экспрессию этого гена, тогда как лекарства, которые уменьшают экспрессию, могут не быть полезными или даже ухудшить симптомы заболевания. So et al.⁹, используя PrediXcan, определили ряд кандидатов для перепрофилирования, многие из которых были связаны с психическими расстройствами. Мы ожидаем, что в будущих исследованиях, посвященных лекарствам с различными механизмами действия, будут выявлены дополнительные кандидаты в лекарства, которые ранее не были назначены для лечения психиатрических заболеваний (например, лекарства иммунного ответа).

В заключение стоит отметить, что широкомасштабные генетические исследования дают огромный массив информации прямой клинической значимости. Интеграция с другими типами -omics данных будет иметь важное значение для выяснения биологических механизмов, выявления новых лекарств и привнесения результатов исследований в клиническую практику.

Eske M. Derks¹, Eric R. Gamazon²⁻⁵

¹QIMR Berghofer, Translational Neurogenomics Group, Brisbane, Australia;

²Division of Genetic Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

³Vanderbilt Genetics Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA;

⁴Data Science Institute, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA;

⁵Clare Hall, University of Cambridge, Cambridge, UK

Перевод: Мамедова Г.Ш. (Москва)

Редактура: к.м.н. Резников М.К. (Воронеж)

Библиография

1. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al. Nat Neurosci 2019;22:343-52.
2. Pardinas AF, Holmans P, Pocklington AJ et al. Nat Genet 2018;50:381-9.
3. Gamazon ER, Wheeler HE, Shah KP et al. Nat Genet 2015;47:1091-8.
4. The GTEx Consortium. Nature 2017;550:204-13.
5. Gamazon ER, Segrè AV, van de Bunt M et al. Nat Genet 2018;50:956-67.
6. Gamazon ER, Zwinderman AH, Cox NJ et al. Nat Genet 2019;51:933-40.
7. Nelson MR, Tipney H, Painter JL et al. Nat Genet 2015;47:856-60.
8. Fava M. World Psychiatry 2018;17:28-9.
9. So HC, Chau CK, Chiu WT et al. Nat Neurosci 2017;20:1342-9.

DOI:10.1002/wps.20702

Валидация технологий цифрового фенотипирования для клинического использования: важность «высокого разрешения»

Alex S. Cohen, Elana Schwartz, Thanh Le et al. Validating digital phenotyping technologies for clinical use: the critical importance of «resolution». World Psychiatry 2020;19(1):114-15.

Цифровое фенотипирование, определяемое как сбор данных о фенотипах людей *in situ* с использованием цифровых устройств, становится все более привлекательным методом для понимания и лечения психических расстройств¹. Популярность этого метода частично отражает почти повсеместное распространение смартфонов, геолокации, социальных сетей и других поведенческих и физиологических записывающих технологий среди большинства людей в современном обществе. Эти технологии относительно недорогие и часто продуцируют непрерывные потоки данных, которые можно ненавязчиво собирать, пока люди занимаются повседневными вещами. Это дает возможность проведения оценки далеко за пределами традиционных клинических условий и может потенциально повысить эффективность и снизить стоимость различных вмешательств.

На сегодняшний день существует впечатляющее количество литературы, демонстрирующее «проверку и подтверждение принципа действия» («proof of principle/concept») для широкого спектра технологий². Огромный объем получаемого с помощью этих технологий материала прекрасно подходит для «больших данных» и сложных вычислительных подходов для их понимания и интерпретации. Литература изобилует алгоритмами, показывающими впечатляющую точность для прогнозирования множества клинических событий и состояний с использованием этих технологий. Однако, насколько нам известно, ни один из них не был одобрен для клинического психиатрического или психологического использования государственными регулирующими

ми органами, и лишь немногие, если таковые имеются, были приняты клиницистами, пациентами или организациями. Это резко контрастирует с медициной в целом, которая адаптировала большое количество амбулаторных объективных технологий для оценки и принятия решений в лечении³.

Мы считаем, что проблемы, возникающие при внедрении этих технологий, частично отражают недостаточность психометрии для их эффективной оценки и понимания⁴. Традиционно характеристики психиатрических/психологических явлений оцениваются с использованием принципа достоверности и обоснованности (валидности). Достоверность касается постоянства характеристик во времени (достоверность повторного тестирования), индивидуальных особенностях (внутреннее постоянство), информаторах (например, межгрупповой достоверности) и ситуациях (например, ситуативной достоверности). С другой стороны, обоснованность касается точности характеристики, оцениваемой на основе предполагаемой структуры (например, структурной валидности) и потенциальной конвергенции с концептуально связанными (например, сходящиеся характеристики) и несвязанными (например, дискриминантная валидность) конструкциями и клинически значимыми критериями (например, конкурентный и предиктивный критерий обоснованности).

Важно отметить, что достоверность и обоснованность характеристик в клинической психиатрии намного ниже, чем в других науках. Значения достоверности, объясняющие 50% дисперсии баллов, обычно считаются приемлемыми