

Genetyka i farmakogenetyka zaburzeń nastroju

Genetics and pharmacogenetics of mood disorders

Alessandro Serretti

Wydział Nauk Biomedycznych i Neuromotorycznych, Uniwersytet Boloński, Bologna, Włochy

Summary

Genetic research in Psychiatry is viewed by clinicians with both hope and curiosity sometimes mixed with disillusionment. Indeed, in the last 30 years many results have not been confirmed and clinical applications are still missing. However recent findings suggest that we are at the beginning of a new era. A set of variants within neuroplasticity and inflammation genes have been identified as a valid basis for both bipolar disorder and major depression. Similarly, a set of genes has been identified as a liability factor for response and tolerability to antidepressants and the first clinical applications are already in the market. However, some caution should be applied until definite findings are available.

Słowa kluczowe: genetyka, farmakogenetyka, zaburzenia nastroju

Key words: genetics, pharmacogenetics, mood disorders

Genetyka zaburzeń nastroju

Nastały rzeczywiście bardzo ciekawe czasy dla dziedziny genetyki zaburzeń nastroju. Jesteśmy u progu nowej ery, w której genetyka stanie się częścią naszej codziennej aktywności klinicznej. Psychiatrzy otrzymają bardzo skuteczne narzędzie, które pomoże im w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów. Ponadto wiedza o mechanizmach biologicznych leżących u podstaw zaburzeń nastroju doprowadzi do opracowania nowych substancji terapeutycznych, być może o wiele bardziej skutecznych i lepiej tolerowanych niż te, które istnieją dzisiaj.

Dziś otrzymujemy owoc ponad trzydziestu lat badań w dziedzinie genetyki. Trzydzieści lat, którym towarzyszyły entuzjazm oraz rozczarowanie. Entuzjazm, gdy dokonywano odkryć, a rozczarowanie, gdy odkrycia te nie zostały potwierdzone w badaniu grup niezależnych.

To właśnie wydarzyło się na początku badań genetycznych nad zaburzeniami nastroju. W roku 1987, prawie trzydzieści lat temu, w renomowanym czasopiśmie „Nature” zostało ogłoszone przełomowe odkrycie. Janice Egeland opublikowała

artykuł dotyczący odkrycia markera genetycznego, znajdującego się w chromosomie 11, związanego z chorobą afektywną dwubiegunową [1]. Odkrycie to miało bardzo szeroki wydźwięk. Gazety na całym świecie pisały, że w końcu została odkryta podstawa genetyczna choroby psychicznej. Jednakże entuzjazm nie trwał długo, po zaledwie dwóch latach ponowna ocena tej samej próby, w której stan kliniczny dwóch uczestników zmienił się ze zdrowia na chorobę afektywną dwubiegunową, podważyła istotność wcześniej uzyskanych wyników [2].

To tylko pierwszy z wielu przykładów, które miały miejsce w następnych dziesięcioleciach, gdy nie zdołano powtórzyć odkrywczych wyników badań. Po dwudziestu latach, w 2008 roku, przeprowadziliśmy gruntowny przegląd tego zagadnienia i stwierdziliśmy, że żaden wiarygodny rezultat nie został w tym okresie potwierdzony, pomimo iż odnotowano wiele sygnałów odnośnie całego genomu. Niektóre z sygnałów odnotowano nawet więcej niż raz, ale żaden z nich nie doczekał się przekonującej replikacji [3].

Rozczarowanie poszukiwaniami genetycznych uwarunkowań zaburzeń psychicznych, a zwłaszcza choroby afektywnej dwubiegunowej, sięgnęło szczytu mniej więcej dziesięć lat temu, gdy w największym do tej pory badaniu obejmującym 3000 pacjentów nie znaleziono żadnego szczególnego znaku w genomie, który różnicowałby pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową od zdrowych osób [4]. W tym okresie wiele agencji finansujących w psychiatrii zmniejszyło lub wstrzymało finansowanie badań genetycznych w psychiatrii, tłumacząc to tym, że genetyczne uwarunkowania zaburzeń psychicznych są tak trudne do wykrycia, że właściwie jest to niemożliwe.

Jednak naukowcy nie stracili nadziei i idąc za przykładem innych złożonych chorób, takich jak nadciśnienie u diabetyków, postawili hipotezę, że potrzebna jest dużo większa grupa badana i dlatego zaczęli rekrutować ogromną liczbę pacjentów z myślą, że w celu wykrycia wiarygodnych wariantów genowych, dla których iloraz szans mieściłby się w przedziale 1,1–1,5, potrzeba co najmniej 100 000 pacjentów. Był to całkowicie inny cel w porównaniu z poprzednim. Od wielu lat naukowcy uważali, że jeden lub więcej genów odpowiada za rozwój choroby afektywnej dwubiegunowej. Teraz zdali sobie sprawę, że genów ryzyka jest 50–100 lub więcej, a każdy z nich niesie ze sobą bardzo małe ryzyko. W celu zbierania prób z całego świata, tak aby można było uzyskać odpowiednią liczebność próby, powołano Psychiatric GWAS Consortium. Wtedy ukazały się pierwsze ustalenia – po analizie próby ponad 7000 pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową, w których możliwe było zidentyfikowanie jednego z pierwszych genów, które teraz określa się mianem czynników ryzyka choroby afektywnej dwubiegunowej, mianowicie wariantu genu CACNA1C [5]. W następnych latach odkrycie to rzeczywiście było spójnie replikowane. Podobnie było w przypadku dużej depresji, gdzie próba licząca ponad 70 000 pacjentów pozwoliła na wykrycie silnych sygnałów z 15 genów [6]. W chwili obecnej istnieją poważne dowody sugerujące, że próby liczące 100 000 osób są wystarczające do wykrycia wszystkich genów, które są odpowiedzialne za rozwój zaburzeń nastroju [7].

W istocie dziedziczność zarówno choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i zaburzeń depresyjnych sięga 50%. Oznacza to, że same geny nie wystarczają do wyjaśnienia wszystkich przypadków zaburzeń nastroju, natomiast predyspozycja genetyczna

zwiększa ryzyko, które w połączeniu ze środowiskowymi czynnikami stresogennymi skutkuje ostatecznym pojawieniem się choroby. Tylko które to geny i dlaczego niosą ryzyko większej ilości zaburzeń? Bardzo interesujące jest to, że wiele spośród tych genów wiąże się z zagadnieniem neuroplastyczności i stanu zapalnego, dwoma mechanizmami, które po połączeniu zmniejszają plastyczność oraz możliwość reagowania mózgu na zewnętrzne czynniki stresogenne oraz wpływy.

To dlatego teraz, po trzydziestu latach badań, entuzjazm jest uzasadniony: wystarczająco duża liczebność grupy badanej pozwoliła zidentyfikować geny ryzyka, które zostały potwierdzone przez nowe replikacje badań. Wprawdzie zastosowanie kliniczne tych obserwacji nie jest jeszcze możliwe, ale możemy sobie łatwo wyobrazić, że w niezbyt odległej przyszłości będziemy w stanie zidentyfikować u pacjenta ryzyko rozwinięcia się zaburzeń nastroju za pomocą prostej analizy DNA, która może być wykonana również z użyciem śliny.

Farmakogenetyka zaburzeń nastroju

Jak widać, wyniki badań w dziedzinie genetyki zaburzeń nastroju są bardzo interesujące, jednakże nie istnieje jeszcze możliwość ich klinicznego zastosowania. Natomiast w dziedzinie farmakogenetyki wyniki są jeszcze bardziej obiecujące, a pierwsze zastosowania kliniczne są już dostępne.

Poznanie czynników genetycznych, które leżą u podstaw zaburzeń nastroju, jest przydatne do wczesnego diagnozowania i odkrywania nowych metod leczenia. Z drugiej wszakże strony, znajomość czynników genetycznych odpowiedzialnych za odpowiedź na leczenie oraz jego tolerancję jest przydatna w przewidywaniu, a także w opracowaniu nowych metod leczenia.

W istocie, same czynniki kliniczne nie wystarczają do przewidzenia odpowiedzi na lek przeciwdepresyjny. Jak wiadomo, istnieje szereg czynników klinicznych, które mogą sugerować, że pacjent może być bardziej lub mniej oporny na leczenie. Do tych czynników zalicza się wykształcenie, status ekonomiczny, stan cywilny, długi czas trwania choroby, współistniejące stany lękowe itp. [8, 9]. Jednakże powyższe ustalenia nie są wystarczające, aby na ich podstawie w pełni przewidzieć wynik leczenia, ponieważ wciąż istnieje zmienność, której nie można skutecznie przewidzieć z klinicznego punktu widzenia, gdyż związana jest z czynnikami genetycznymi, podobnie jak w genetyce zaburzeń nastroju. Czynniki genetyczne są w istocie odpowiedzialne za około 50% zróżnicowania w odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne [10].

Za część zmienności genetycznej są odpowiedzialne warianty farmakodynamiczne, enzymy CYP, które metabolizują leki. Około 10% naszych pacjentów ma niski metabolizm i dlatego musi otrzymywać niższe dawki, aby uniknąć pojawienia się efektów ubocznych, kolejne 10% pacjentów ma wysoki metabolizm i dlatego musi otrzymać wyższe dawki leku [11]. Uzyskanie wiedzy o stanie ich metabolizmu jest teraz możliwe dzięki prostej analizie genetycznej, a może ona okazać się bardzo pomocna w dobraniu odpowiedniej dawki leku dla danego pacjenta. Pomimo że ta informacja jest już dostępna na etykietce wielu leków, lekarze nie są świadomi tej możliwości

i nie korzystają z niej zbyt często w praktyce klinicznej, głównie dlatego, że jest ona nadal dość droga i nie daje pełnej informacji.

Jednak największa część farmakogenetyki zaburzeń nastroju jest związana z czynnikami farmakodynamicznymi, czyli międzyosobniczą zmiennością działania leków, związaną z transporterami, receptorami, enzymami itd. Ogólnie wiadomo, że najpopularniejszym celem leków antydepresyjnych jest blokowanie transportera serotoniny, jednak mniej znany jest fakt, że transporter serotoniny nie jest taki sam u każdej osoby. Można zatem łatwo postawić hipotezę, że osoba o ograniczonej dostępności transporterów serotoniny w mózgu w mniejszym stopniu skorzysta z leczenia powszechnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Jest to dokładnie ta sama robocza hipoteza, którą mieliśmy około dwudziestu lat temu, kiedy odkryto czynniki genetyczne związane ze skutecznością leków antydepresyjnych [12, 13]. Zelektryzowało nas odkrycie, że warianty genetyczne w obrębie transportera serotoniny były związane ze skutecznością SSRI – w szczególności u osób z krótkim wariantem wykazano znacznie zmniejszoną odpowiedź.

Po tych wstępnych ustaleniach dokonano szeregu replikacji, choć nie na całym świecie, a obecnie odkrycie to uważane jest za jedno z najbardziej wiarygodnych w dziedzinie farmakogenetyki zaburzeń nastroju [14]. Jednak po dwudziestu latach rzeczywistość okazała się o wiele bardziej skomplikowana niż początkowo sądzono. W rzeczywistości krótki wariant transportera serotoniny nie tylko zmniejsza liczbę cząsteczek transportowych w mózgu, lecz wydaje się, że wpływa również na zmniejszoną plastyczność całego układu serotoninowego. Ta zmniejszona plastyczność jest obecna od początku rozwoju indywidualnego i odpowiada za szereg drobnych nieprawidłowości w mózgu, które charakteryzują się zmniejszoną objętością i aktywnością hipokampa (zwiększającą ryzyko depresji), zwiększoną reaktywnością ciała migdałowatego (zwiększającą ryzyko zachowań lękowych), większą wrażliwością na czynniki stresogenne oraz zmniejszoną odpowiedzią na leki z grupy SSRI w związku ze zmniejszeniem plastyczności systemu serotoniny – plastyczności, która jest potrzebna, aby osiągnąć efekt antydepresyjny [15].

Oczywiście ten wariant nie może samodzielnie wyjaśnić całej zmienności genetycznej, tak więc inne warianty są również zaangażowane. Niedawno zaobserwowaliśmy, że inny wariant (CHL1) może modulować funkcję transportera serotoniny [16], a także że zaangażowane są też inne czynniki modulujące neuroplastyczność (np. BDNF) [17], a warianty receptorów, które są celem dla serotoniny, powodują dalszą modulację (np. 5HTR2A) [18].

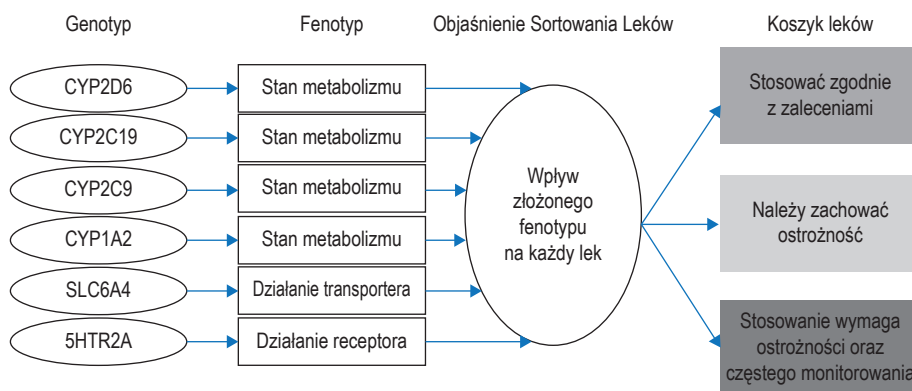
Pełny i szczegółowy przegląd wszystkich znanych do tej pory czynników wpływających na odpowiedź na leki antydepresyjne dostępny jest w innych publikacjach [19].

Podsumowując, mieliśmy okazję przekonać się, jak wiele wariantów w obrębie genów istotnych dla rozwoju neurologicznego i plastyczności wpływa na odpowiedź na leki antydepresyjne. W związku z tym pytanie brzmi: czy możemy wykorzystać te informacje w naszej codziennej praktyce klinicznej? Odpowiedź nie jest prosta. W rzeczywistości pomimo że te geny są bardzo ważne, powinno się uwzględnić szereg czynników klinicznych, które mogą modulować odpowiedź na leki przeciwdepresyjne. Z naszego doświadczenia klinicznego wiemy, że pacjenci charakteryzują

się szeregiem czynników, takich jak osobowość, temperament, mechanizmy obronne, poczucie własnej wartości, inteligencja; do tego dochodzą czynniki demograficzne, które znacznie modulują tło genetyczne [20]. Dlatego całkowite przewidywanie można osiągnąć prawdopodobnie tylko przez połączenie klinicznych i genetycznych czynników prognostycznych w złożonym algorytmie, który uwzględni zmienność każdej badanej osoby.

Niemniej jednak w ostatnich latach wiele firm sprzedaje narzędzia prognostyczne do stosowania w praktyce klinicznej. Narzędzia te wymagają pobrania próbek śliny od pacjenta oraz ich wysyłki do firmy – po kilku dniach lekarz otrzymuje odpowiedź, która zawiera listę leków, które najprawdopodobniej byłyby skuteczne u danego pacjenta, a także listę leków, które nie powinny być stosowane jako leki pierwszego wyboru (ryc. 1). Szereg badań przekonuje, jak bardzo ta strategia jest przydatna i jak bardzo zmniejsza koszty poprzez wybór leków, które są najbardziej odpowiednie dla każdego pacjenta [21]. Niestety, przeprowadzono niewiele niezależnych replikacji, w związku z tym obecnie nie możemy sugerować korzystania z tych narzędzi bez żadnych wątpliwości.

Z drugiej strony farmakogenetyka stabilizatorów nastroju ciągle znajduje się w początkowej fazie i dlatego nie możemy jeszcze zaoferować rzetelnych wyników.



Ryc. 1. Przykład GeneSight, komercyjnego narzędzia do wyboru najbardziej odpowiedniego leku

Podsumowując, po trzydziestu latach badań genetyka zaburzeń nastroju zaczyna oferować bardzo ciekawe i wiarygodne wyniki. Wiele genów zostało zidentyfikowanych jako czynniki odpowiedzialne zarówno za chorobę afektywną dwubiegunową oraz dużą depresję, a stosowanie w badaniach prób o znacznej liczebności może w przyszłości potwierdzić określony genetyczny profil ryzyka. W zakresie farmakogenetyki leków przeciwdepresyjnych wyniki są prawdopodobnie jeszcze lepsze, a w ostatnich latach wiele firm zaczęło komercjalizować narzędzia do stosowania w codziennej

praktyce klinicznej w celu poprawy precyzji doboru leku. Jednak należy zachować ostrożność, dopóki ustalenia nie zostaną jednoznacznie potwierdzone.

Piśmiennictwo

1. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR i wsp. *Bipolar affective disorders linked to markers on chromosome 11*. Nature 1987; 325: 783–787.
2. Kelsoe JR, Ginns EI, Egeland EA, Gerhard DS, Goldstein AM, Bale SJ i wsp. *Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish*. Nature 1989; 342: 238–343.
3. Serretti A, Mandelli L. *The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions', genes, new potential candidates and future directions*. Mol. Psychiatr. 2008; 13(8): 742–771.
4. Wellcome Trust Case Control Consortium. *Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls*. Nature 2007; 447(7145): 661–678.
5. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. *Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4*. Nat. Genet. 2011; 43(10): 977–983.
6. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR i wsp. *Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent*. Nat. Genet. 2016; 48(9): 1031–1036.
7. Geschwind DH, Flint J. *Genetics and genomics of psychiatric disease*. Science 2015; 349(6255): 1489–1494.
8. Drago A, Serretti A. *Sociodemographic features predict antidepressant trajectories of response in diverse antidepressant pharmacotreatment environments: A comparison between the STAR*D study and an independent trial*. J. Clin. Psychopharm. 2011; 31: 345–348.
9. Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S i wsp. *Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study*. J. Affect. Disorders. 2016; 189: 224–232.
10. Serretti A, Franchini L, Gasperini M, Rampoldi R, Smeraldi E. *Mode of inheritance in mood disorders families according to fluvoxamine response*. Acta Psychiat. Scand. 1998; 98(6): 443–450.
11. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I i wsp. *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. Mol. Psychiatr. 2004; 9(5): 442–473.
12. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Dibella D, Perez J, Catalano M. *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of Fluvoxamine*. Mol. Psychiatr. 1998; 3(6): 508–511.
13. Serretti A, Zanardi R, Cusini C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E. *Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity*. Eur. Neuropsychopharm. 2001; 11(5): 375–380.
14. Fabbri C, Serretti A. *Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications*. Curr. Psychiat. Rep. 2015; 17(7): 594.
15. Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. *Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review*. Curr. Drug Targets. 2006; 7(12): 1659–1669.

16. Fabbri C, Crisafulli C, Gurwitz D, Stingl J, Calati R, Albani D i wsp. *Neuronal cell adhesion genes and antidepressant response in three independent samples*. Pharmacogenomics J. 2015; 15(6):538-48. doi: 10.1038/tpj.2015.15.
17. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. *Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis*. Prog. Neuro-Psychoph. 2013; 45: 183–194.
18. Fabbri C, Marsano A, Albani D, Chierchia A, Calati R, Drago A i wsp. *PPP3CC gene: a putative modulator of antidepressant response through the B-cell receptor signaling pathway*. Pharmacogenomics J. 2014; 14(5): 463–472.
19. Fabbri C, Hosak L, Mossner R, Giegling I, Mandelli L, Bellivier F i wsp. *Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response*. World J. Biol. Psychiatr. 2016: 1–24.
20. Serretti A, Calati R, Oasi O, De Ronchi D, Colombo C. *Dissecting the determinants of depressive disorders outcome: an in depth analysis of two clinical cases*. Ann. Gen. Psychiatr. 2007; 6: 5.
21. Altar CA, Carhart J, Allen JD, Hall-Flavin D, Winner J, Dechairo B. *Clinical utility of Combinatorial Pharmacogenomics-Guided Antidepressant Therapy: Evidence from Three Clinical Studies*. Mol. Neuropsychiatry 2015; 1(3): 145–155.

Adres: Alessandro Serretti
Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences
University of Bologna
Viale Carlo Pepoli 5, 40123 Bologna, Italy

Otrzymano: 15.12.2016
Zrecenzowano: 10.02.2017
Przyjęto do druku: 10.02.2017

przetłumaczyły: M. Rogalska, K. Cyranka