

Populációgenetikai vizsgálatok eredményei hangulatzavarokban

Képalkotó vizsgálatok alkalmazása a neuropszichofarmakológiában

Juhász Gabriella

**Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani
Intézet**

**Neuroscience and Psychiatry Unit , The University
of Manchester**

Populáció genetika

- **Öröklődő tulajdonságok - fenotípusok**
 - pl. magasság, szemszín, betegségek
- **Allél és genotípus frekvencia meghatározása egy adott populációban**
 - pl. budapesti kohort, vagy betegek és egészséges személyek összehasonlítása
- **Faktorok, melyek megváltoztathatják a fentieket**
 - pl. mutációk, természetes szelekció

Depresszió genetikája

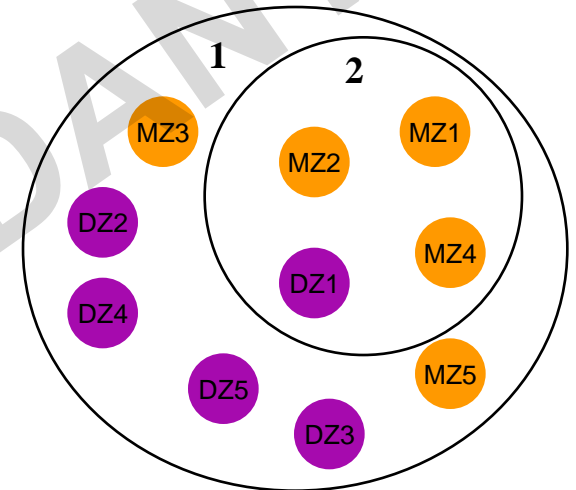
- **Klasszikus populáció genetika:**

iker vizsgálatok

azonos gének, eltérő környezet
a konkordancia meghatározása egypetűjű és
kétpetűjű ikrekben

adoptációs vizsgálatok

különböző gének, azonos környezet
biológiai szülők vagy adoptáló szülők



- **A depresszió örökletessége kb. 40%**
- **Mely gének okozhatnak depressziót és hogy találhatjuk meg őket?**

Polimorfizmusok

- **definíció**

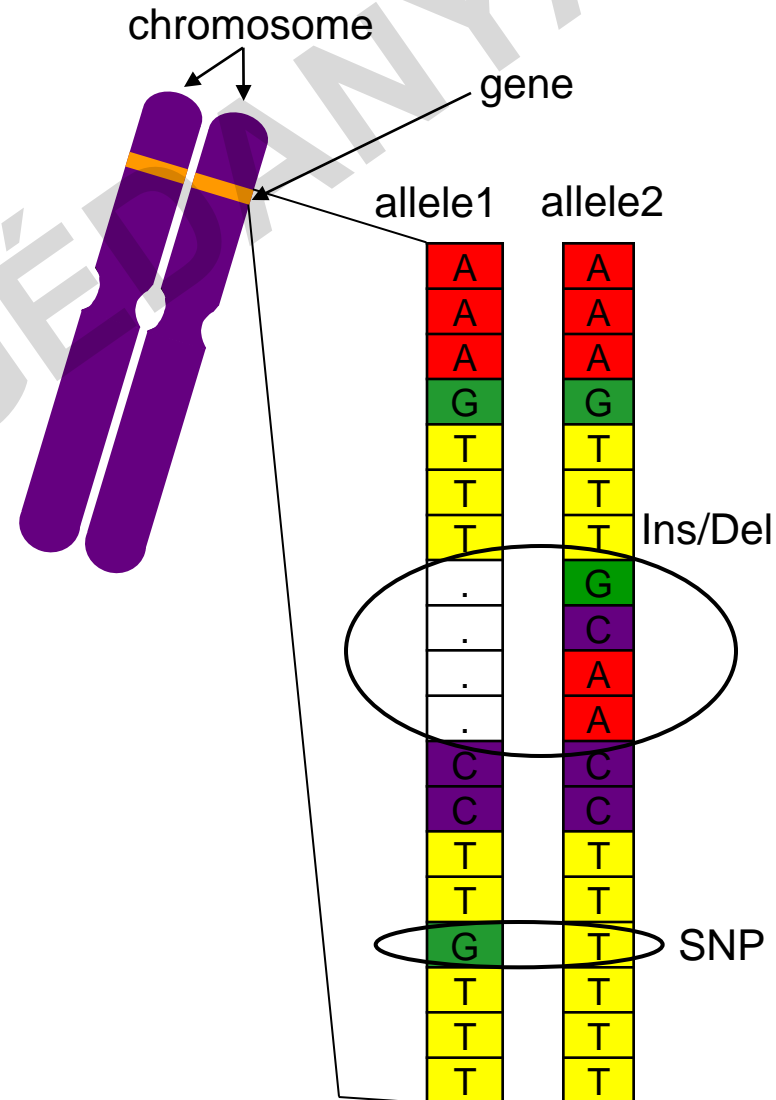
- legalább 2 allél a populációban
- minimum 1% gyakorisággal

- **SNP**

- single nucleotide polymorphism
- egyetlen egy bázispár variabilitása

- **inzerció / deléció**

- egy vagy több bázispár elvesztése vagy hozzáadódása a génhez



SNP-k hatása

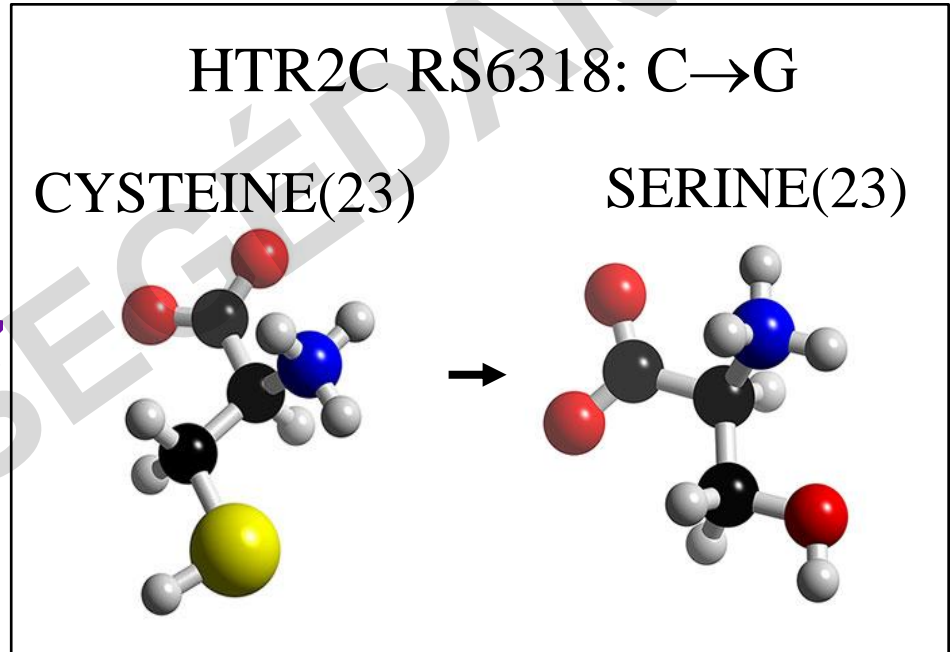
- **nem funkcionális** (szinonim)

- **funkcionális**

- kódoló régióban

- missense

- nonsense → stop codon



megrövidült fehérje

- nem kódoló régióban

- átíródást befolyásolja

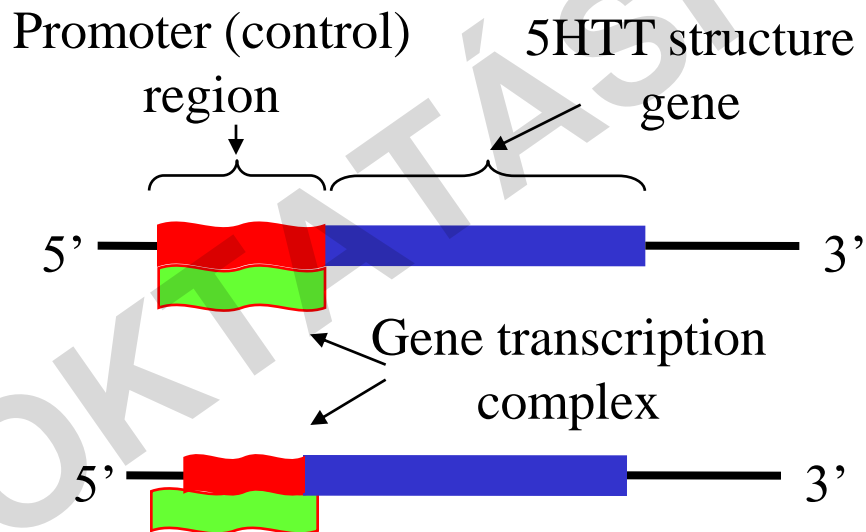
Inzerció/delécio hatásai

- Nincs funkcionális hatás (genetikus változatosság)
- Az átíródás (transzkripció) vagy a fehérje (transzláció) megváltozása

VNTR (variable number tandem repeats)

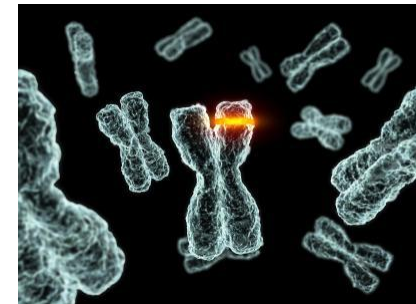
variáció egy rövid szekvencia ismétlődési számában

5HTTLPR



CNV (copy number variations)

nagyobb DNS szekvencia (több tízezer bázispár) hiánya vagy beékelődése



Genetikai asszociációs vizsgálatok módszerei

1. Kandidáns gén vizsgálat

- Számunkra érdekes gén polimorfizmusának vagy polimorfizmusainak vizsgálata
 - tudományos bizonyítékok, hogy a gén által kódolt fehérje szerepet játszik az adott betegség kialakulásában
 - hipotézis vizsgálat

5HTTLPR hatása

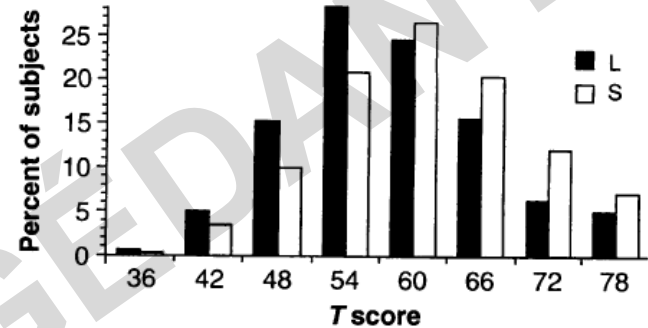
Hipotézis

A **5-HTTLPR** polymorfizmus asszociációt mutat a **neuroticizmussal**, amely a depresszióra és szorongásra hajlamosító személyiségvonás

Erre utaló megfigyelések

- a 5-HT neurotranszmitter megváltozott működését figyelték meg a depressziós és szorongó betegekben
- 5-HT szint megváltoztatása szorongásos tüneteket idéz elő állatmodellekben
- 5-HT felvétel gátló SSRI-k hatékonyak a szorongás és depresszió kezelésében

Lesch et al, Science, 1996



az SS vagy SL genotípus hordozók **neuroticizmus** pontszáma magasabb mint az LL hordozóké (n=505)

n = 3872 (51 vizsgálat)

5HTTLPR genotípus

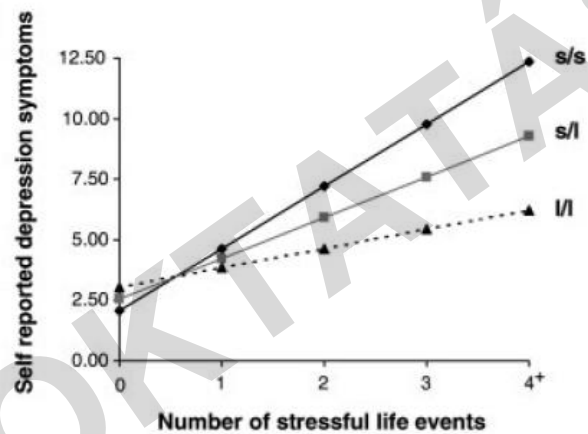
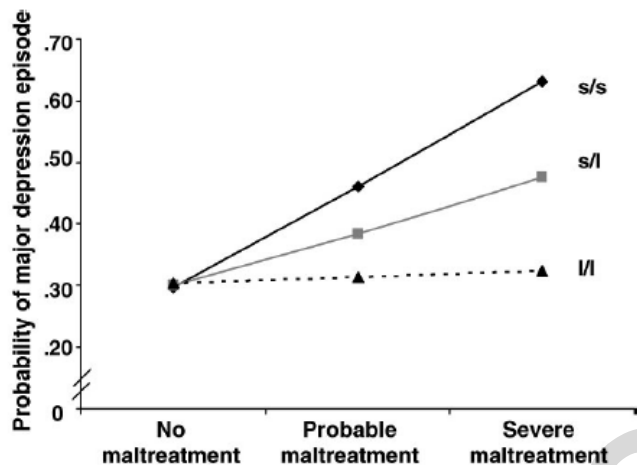
NEO Neuroticizmus ($p < 0.001$)

Munafo et al, Am J Med Genet B
Neuropsychiatr Genet. 2009

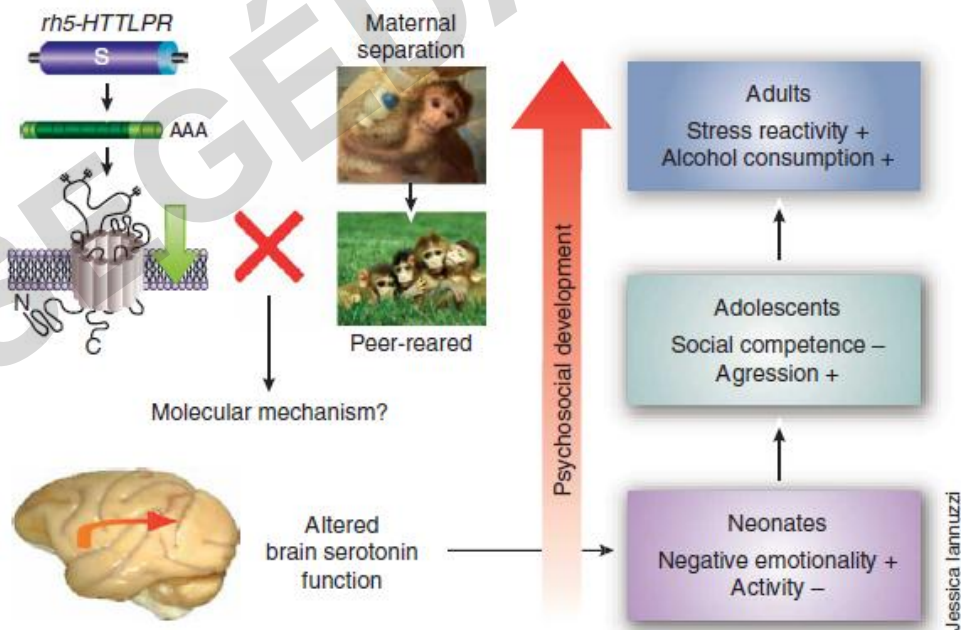
5HTTLPR és depresszió: a környezeti stressz szerepe

Neuroticizmus:

- hajlam kellemetlen érzelmek megélésére, mint például düh, szorongás, depresszió
 - negatív környezeti hatásokkal szembeni túlérzékenység



Caspi, Science, 2003



maternális szeparáció x rh5-HTTLPR S
alacsonyabb 5-HTT mRNA és fehérje szint
pszichoszociális fejlődés megváltozása

Wendland et al, Behav Genet, 2006

Kandidáns gének a depresszió kutatásban

Gén	Jelleg vagy betegség	„knock out” állatmodellek
5-HTT	neuroticizmus	szorongás↑, agresszió↓, stressz válasz↑
MAO-A	antiszociális viselkedés	agresszió↑, stressz válasz↑
5-HT1A	depresszió és neuroticizmus	szorongás↑
5-HT2A	depresszió	éberség↑
5-HT2C	depresszió	spontán rohamok, hyperphagia, éberség↑, abnormális REM, kényszeres viselkedés
TPH1	öngyilkosság	nincs egyértelmű viselkedés változás
TPH2	depresszió	szorongás, obsessive/compulsive viselkedés
COMT	depresszió, pszichózis, kognitív működés	szorongás↑ nőstényekben, agresszió↑ hímekben
NOS1	prefrontális agyi működés	érzékenység↓ alkohollal és kokainnal szemben, agresszió↑
NOS3	Felnőtt neurogenesis	neurogenesis↓, tanulás és learned helplessness↑
BDNF	evészavarok, bipoláris betegség, antidepresszáns hatás	KO: halálos, BDNF +/-: learned helplessness↓, fájdalom érzékenység↓, kokain hatás↓
CB1	melankólikus depresszió	agresszió↑, krónikus stresszel szembeni érzékenység↑, tanulás és memória↑, szorongás↑
GCR	fokozott glükokortikoid érzékenység	KO: halálos, néhány mutáns törzs depressziós viselkedést mutat

CREB1, TrkB, GIRK2, GAL, GALR1, GALR2, GALR3, MTH, STMN1, GABRA6, CHRM2, HTR3B, P2RX7

Genetikai asszociációs vizsgálatok módszerei

2. Teljes genome asszociációs vizsgálatok (GWAS)

- A teljes genomot lefedve számos polimorfizmus egyidejű vizsgálata
 - hipotézis mentes ----- érdekes régiókat keres
 - nagyszámú teszt egyszerre (0.5 – 1 millió SNP)
 - azonos adatsoron sok számítás --- matematikai korrekciót igényel

$$P < 10^{-8}$$

Összefoglalás 1.

A gyakori pszichiátriai kórképek összetett betegségek

- Számos gén vesz részt a hajlam kialakításában
 - ❖ gyakori polimorfizmusok – kis hatással
 - ❖ ritka polimorfizmusok – erős hatással
- A diagnosztikus kategóriák nem tükrözik biológiai folyamatokat
- A populációban normál eloszlásban jelenlévő folyamatos skálán mérhető vonások segítségével juthatunk közelebb a genetikai háttér megértéséhez
 - ❖ ideális endophenotípusok nincsenek
 - ❖ ígéretes átmeneti fenotípusok kiválasztása fontos

Összefoglalás 2.

A GWAS vizsgálatok

- Alkalmasak a biológiai útvonalak feltérképezéséhez
 - ❖ jól megválasztott fenotípus
 - ❖ és nagy elemszám esetén
- Egyedi predikciós erejük kevés
 - ❖ a variancia kis százalékát magyarázzák csupán
- Sem a gén x gén (epistasis), sem a gén x környezet (epigenetikai) interakciók modellezésére megfelelő matematikai módszerek nem állnak jelenleg rendelkezésre
 - ❖ annak ellenére, hogy élettani modellek bizonyítják jelentős szerepüket

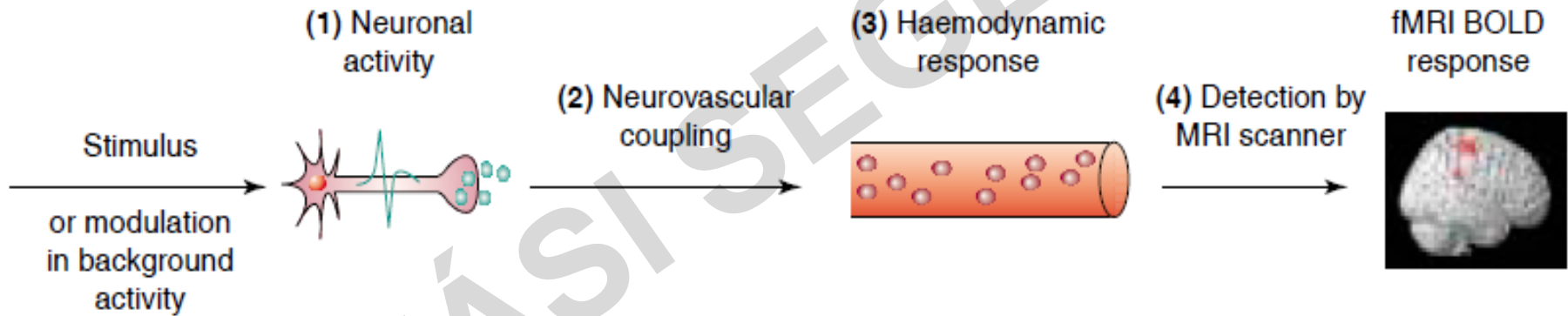
Képzővizsgák, depresszió és farmakológia

- Agyi mechanizmusok mediálta komplex viselkedés
 - Genetikai rizikó faktorok
 - Biokémiai folyamatok megváltozása
 - Anatómiai eltérések
 - Agyi pályarendszerek kóros működése
 - ➤ Kóros viselkedés mintázat
- Besorolás diagnosztikus kategóriákba
- „Evidence-based” kezelési alapelvek
- Nincs igazán biológiai folyamatokon alapuló algoritmus, mely megbízhatóan előre jelezné, hogy kinek milyen kezelés előnyös

Farmako-MRI

A funkcionális mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat (fMRI) és gyógyszer adásának kombinációja

fMRI a vér oxigenizációs szintjétől függő szignál (BOLD) változását mutatja ki



Oxyhaemoglobin mágnesezhetősége eltér a deoxyhaemoglobin mágneses tulajdonságaitól

Arthurs & Boniface, TRENDS in Neurosciences, 2002

Indirekt vagy modulációs phMRI

Direkt vagy challenge phMRI

A farmako-MRI alkalmazásának korlátai

- Gyógyszer választás szempontjai:
 - Placebo szükséges (ismételt vizsgálat azonos személyben, vagy placebo csoport)
 - Ismeretlen hatásmechanizmusú gyógyszerek által okozott aktiváció változás interpretálása nehéz
 - Specifikus gyógyszerek előnyösebbek
 - Sorrend hatás vagy valódi gyógyszer hatás betegek esetén
- Metodológiai problémák, melyek minden BOLD fMRI vizsgálatra érvényesek
 - pl. értágító hatású szerek vizsgálatára nem alkalmas
 - időbeli korlátok
 - felbontásbeli korlátok
 - haemodinamikai aktivitás változás és az idegi aktivitás kapcsolata
 - negatív BOLD szignál értelmezése