

ГЕНЕТИКА СУИЦИДАЛЬНОСТИ: КАКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОТКРЫВАЮТ ТЕХНОЛОГИИ ПОИСКА ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ?

В.А. Розанов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия
ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Россия

GENETICS OF SUICIDALITY: WHAT OPPORTUNITIES OPEN UP WITH TECHNOLOGIES FOR SEARCHING GENOMIC MARKERS?

V.A. Rozanov

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia
National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Сведения об авторе:

Розанов Всеволод Анатоліевич – доктор медицинских наук, профессор (SPIN-код: 1978-9868; Researcher ID: M-2288-2017; ORCID iD: 0000-0002-9641-7120). Место работы и должность: профессор кафедры психологии здоровья и отклоняющегося поведения факультета психологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Адрес: Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; Главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических состояний и психотерапии ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». Адрес: Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Телефон: +7 (812) 324-25-74, электронный адрес: v.rozanov@spbu.ru

В работе обсуждается эволюция исследовательских парадигм в сфере генетики суицидального поведения. Использование стратегии генов-кандидатов в ряде случаев позволяла выявить ассоциации с разнообразными генами нейромедиаторных систем мозга, нейротрофинами и системой стресс-реагирования, однако нередко их опровергала. Стратегия полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), которая получила большое распространение в последние годы, и которая опирается на выявление широко представленных в геноме полиморфизмов, не подтверждает те находки, которые были получены в ходе изучения генов-кандидатов, и выдвигает новые маркеры, в основном связанные с развитием нервных структур, иммунной системой и внутриклеточными сигнальными системами. Многие из них отражают роль стресс-уязвимости как ведущего эндотипа и подчеркивают значение ранних этапов развития мозга. Стратегия полногеномного сканирования EWAS направлена на поиск относительно редких вариаций в геноме. Этот тип исследований, а также поиск эпигеномных меток, также вносит вклад в понимание генетики суицида, часто выявляя подтверждающие маркеры. В целом стратегии выявления геномных маркеров становятся все более эффективным инструментом установления геномной архитектуры суицида и суицидального поведения в более широком плане.

Ключевые слова: суициды, наследуемость, психогенетика, геномные маркеры, эпигенетика, полногеномные ассоциативные исследования

Самоубийство проявляет семейный характер – уже одно это является основанием предполагать наличие наследуемости, то есть влияния генов. Конвергенция данных, полученных с использованием классических методов психогенетики (семейного, близнецового и метода приёмных детей) позволяет оценить эти генетические влияния в пределах от 30 до 55% [1]. Однако в этой системе координат трудно отделить генетическую предрасположенность к основным психическим расстройствам (депрессия, биполярное расстройство, шизофрения и т.д.) от предрасположенности к суицидальности. Несмотря на то, что в ряде исследований на ос-

нове косвенных данных делается вывод о том, что суицидальное поведение может наследоваться независимо от психопатологии [2, 3], подтверждений этому на уровне генетических маркеров недостаточно. Развивающиеся в последние десятилетия технологии поиска маркеров на основе полногеномных (GWAS) и полногеномных (EWAS) ассоциативных исследований в сочетании с функциональными транскриптомными методами позволяют более определенно судить о взаимном перекрывании или об уникальности геномной архитектуры суицидальности и психопатологии. Ещё одним важным направлением исследований в этой области являет-

ся выявление эпигеномных маркеров как дополнительного контура «мягкой наследственности». Всё это является отражением эволюции исследовательских подходов в генетике суицида.

Цель – краткий описательный обзор оригинальных исследований и аналитических статей, посвящённых изучению геномных маркеров суицидальности, анализ их значимости для понимания генетической подоплеку суицида и перспектив их практического использования.

Материалы и методы. Целенаправленный поиск релевантных источников на ресурсах PubMed и eLibrary и синтез данных.

Результаты: Длительное время (более 30 лет) изучение генетических механизмов суицида развивалось в рамках парадигмы генов-кандидатов. За этот период были избирательно изучены ассоциации суицидальных фенотипов (в основном – суицидальных попыток, СП) с генами различных мозговых нейромедиаторных систем, системой стресс-реагирования, системой нейротрофинов, некоторыми другими системами организма, в частности с иммунной, а также с липидным обменом. Направление поиска определялось представлениями о роли этих систем в патогенезе суицида. Однако этот этап исследований привёл к неоднозначным итогам. Так, по данным систематического обзора последних лет, 438 выявленных оригинальных исследований и мета-анализов часто подтверждали ассоциации СП с генами перечисленных систем, и столь же часто опровергали эти взаимосвязи [4]. Таким образом, стратегия генов-кандидатов не завершилась каким-либо явным достижением в сфере генетики суицидального поведения, и даже несколько поколебало наши представления о роли вышеупомянутых систем мозга и организма в формировании эндофенотипов суицида. Особенно эта касается серотонинергической системы мозга, роль которой в патогенезе депрессии всё больше подвергается сомнению, а депрессия рассматривается как трансдиагностический феномен с выраженной вовлечённостью иммунной системы и хронического воспаления [5, 6].

За последние 15 лет многие исследовательские группы переключились на парадигму полногеномных исследований на основе

технологии широкоплотного сканирования генома. Эта стратегия ассоциативных исследований (в английском варианте – genome wide association studies, что и породило аббревиатуру GWAS, которая без перевода используется в большинстве русскоязычных источников) появилась в связи с технологическим прогрессом в области выявления распространённых однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в геноме человека [7]. Как правило, эти геномные вариации представлены двумя аллелями, один из которых (минорный) может, например, быть у 40% всей человеческой популяции, в то время как второй, более распространённый, встречается у 60% всех живущих людей. Этим они резко отличаются от редких аллелей (мутаций), которые встречаются у очень немногих представителей человеческой популяции, и которые могут быть ответственными за редкие наследственные заболевания типа фенилкетонурии или муковисцидоза [7].

Психические расстройства, черты личности (такие как нейротизм, ассоциированный с суицидальностью), поведенческие особенности (например, импульсивность), а также самоубийство как таковое тоже проявляют семейный характер, однако зависят от множества генов, соответственно, их маркерами теоретически может быть множество SNP, широко представленных в геноме [8]. При этом стратегия GWAS не базируется на существующих патогенетических гипотезах, а наоборот, предполагает возможность выявить новые, базирующиеся на анализе тех геномных вариаций, которые «вскрываются» при сравнении популяций с суицидальными проявлениями с контрольными. Иными словами, в основе GWAS лежит идея о том, что «распространённые вариации в геноме частично (но не обязательно полностью) определяют распространённые болезни или состояния за счёт множественного влияния этих вариаций на их наследуемость» [7].

Необходимо отметить, что в отношении суицида данная гипотеза выглядит не вполне пригодной, поскольку самоубийство – редкое явление (в пределах сотых долей процента, от 0,01 до 0,05 в зависимости от этноса, пола, возраста, культуры и множества других факторов) [9]. Однако если рассматривать феномен суицидальности шире, как суицидальное

поведение, включая внешние (суицидальные попытки, 10% в популяции) и внутренние формы (суицидальные мысли, до 30%) [10, 11], то идея кажется более реалистичной. Поэтому исследования в рамках стратегии GWAS широко анализируют геномные маркеры различных суицидальных фенотипов, от суицидальных мыслей (СМ) до суицидальных попыток (СП) и завершённого суицида (ЗС), пытаясь оценить вклад генетики в эти внутренние и внешние формы суицидальности [4, 12]. Проведённая нами недавно работа показала, что к концу 2014 г. стратегия GWAS по отношению к суицидальному поведению применялась 15 раз, в то время как к концу 2023 г. было опубликовано уже 34 оригинальных исследований и мета-анализа, в которых основной задачей было установление геномных маркеров суицидальности средствами GWAS [13, 14].

Основное заключение, вытекающее из проведённой нами работы, в ходе которой *vs* оценивали не только методические особенности известных GWAS, посвящённым суицидальным фенотипам, но и провели аннотирование всех выявленных маркеров с учётом их функциональности, заключается в том, что данная стратегия не выявляет те гены, которые ранее фигурировали в ходе реализации стратегии генов-кандидатов, и которые претендовали на определённую роль в патогенезе суицидальности. Это, конечно, не исключает их роли, которая определяется не только генетическим анализом, но и прямым измерением конкретных метаболитов серотонина и катехоламинов, выявлением динамики нейротрофинов, холестерина или полиаминов, связь которых с суицидальным поведением доказана многими исследованиями, включая посмертный анализ ткани мозга жертв суицида [15]. Однако маркеры, выявляемые GWAS, предлагают несколько иное понимание тем нейробиологическим данным, которые получены при анализе генов-кандидатов и посмертного материала нервной ткани.

Многие авторы отмечали, что исследования в парадигме GWAS выявляют большое число ассоциаций с генами, имеющими отношение к процессам развития и формирования нервной системы, нейропластичности, межклеточным взаимодействиям, клеточной

адгезии и пролиферации, внутриклеточным сигнальным системам, и также к иммунным реакциям [16, 17]. Мы высказали предположение, что это является подтверждением моделей стресс-диатеза (или стресс-уязвимости), которые наиболее логично объясняют суицидальное поведение как результат нарушений раннего развития и взаимодействия генов и среды [18]. Стресс – это универсальная реакция, которая охватывает весь организм и практически все его системы, отсюда разнообразие маркеров, которые вносят вклад в уязвимость за счёт влияния на клеточные механизмы при формировании структур мозга. Клеточные дисбалансы в различных отделах мозга, возникшие под влиянием гормонов стресса, особенно на ранних этапах развития, вероятно являются причиной нарушений медиаторных систем, а нарушения синаптогенеза и нейропластичности – причиной структурных особенностей ключевых отделов мозга, выявляемых у суицидентов методами нейровизуализации [13, 14].

Необходимо отметить, что стратегия GWAS создаёт возможность охарактеризовать то, что принято в последнее время называть «геномной архитектурой» сложных расстройств и поведенческих нарушений – всей суммы геномных маркеров с учётом дополнительных методов исследования, таких как белок-белковые взаимодействия, анализ с позиций метаболических путей, когда маркеры оцениваются с точки зрения возможного участия в генных ансамблях, отвечающих за взаимосвязанные процессы в клетке. Применяемые статистические приёмы позволяют также рассчитывать коэффициенты полигенного риска, оценивать взаимное перекрыwanie полигенов психических расстройств и суицидального поведения и точнее устанавливать специфические для каждого из расстройств генетические характеристики. Оценки наследуемости за счёт всей суммы SNP как правило ниже, чем в психогенетических исследованиях, однако в крупных проектах с вовлечением больших контингентов уже приближаются к ним [14].

В то же время, при анализе генетики суицидального поведения нельзя исключить и влияния каких-то редких вариаций в геноме, которые можно обнаружить у суицидентов.

Для этих целей используется иная стратегия, не требующая больших контингентов и сложной статистики, используемой при анализе результатов GWAS. В последнее время секвенирование всего экзома, то есть только кодирующей ДНК, составляющей около 3% всего генома (whole exome sequencing, WES) рассматривается как перспективная стратегия в психиатрии [19]. Сюда же можно отнести выявление других редких вариаций, например, числа копий генов (CNVs) на семейном уровне [20]. В последние годы опубликовано не менее 16 работ на этом направлении, которые привели к идентификации ряда маркеров, в том числе, ассоциированных с нейробиологией и психическими расстройствами [4]. Однако эти находки ещё предстоит верифицировать и оценить с точки зрения патогенеза.

Определённый прогресс наблюдается также в области поиска эпигенетических маркеров суицидальности (прежде всего, сайтов метилирования ДНК). Интересно, что находки полногеномных анализов метильных меток в значительной степени подтверждает находки GWAS. В частности, речь идёт о метках на генах, связанных с нейробиологическими механизмами синаптической пластичности, клеточной дифференцировки, воспаления, внутриклеточных сигнальных систем, развития нервной системы, функции митохондрий, а также механизмов памяти [4]. Концепцию о роли стресс-уязвимости также подкрепляют исследования, в которых выявлено специфическое ме-

тилирование гена рецептора к кортизолу в структурах мозга жертв суицида [21, 22]. Эпигеномные стратегии наиболее сложны и неоднородны, поскольку касаются не только поиска метильных меток в геноме, но и нацелены на идентификацию маркеров на уровне различных структур мозга (метильные метки могут различаться, например, в гиппокампе и коре), а также изучают такие эпигенетические механизмы, как модификации гистонов и синтез микро-РНК. В последние годы такие исследования касаются отдельных клеток префронтальной коры с выявлением индивидуального транскриптомного профиля [23].

Выводы

Современные стратегии выявления геномных маркеров набирают силу и становятся ведущим инструментом изучения генетической подоплеку суицидального поведения. Массовость установления индивидуальных последовательностей ДНК привела к тому, что миллионы геномов отдельных индивидуумов уже хранятся в базах данных различных исследовательских и медицинских центров, в их числе и те, кто охарактеризован с точки зрения суицидальных тенденций. Это обстоятельство значительно ускоряет получение новых результатов и выявление все более статистически значимых маркеров. Для их практического применения в качестве предикторов суицида, судя по имеющимся данным, время ещё не пришло, однако принципиально такая возможность, особенно на основе расчётов полигенного риска, существует.

Литература / References:

1. Voracek M., Loibl L.M. Genetics of suicide: A systematic review of twin studies. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2007; 119: 463–475. DOI: 10.1007/s00508-007-0823-2
2. Brent D.A., Mann J.J. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *American Journal of Medical Genetics – Seminars in Medical Genetics*. 2005; 133C: 13–24. DOI: 10.1002/ajmg.c.30042
3. Pedersen N.L., Fiske A. Genetic influences on suicide and nonfatal suicidal behavior: Twin study findings. *European Psychiatry*. 2010; 25 (5): 264–267. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2009.12.008
4. Mirza S., Docherty A.R., Bakian A., et al. Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors: Systematic review of the suicide literature and methodological considerations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2022; 189 (7-8): 221–246. DOI: 10.1002/ajmg.b.32917
5. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. 2023; 28: 3243–3256. DOI: 10.1038/s41380-022-01661-0
6. Beurel E., Toups M., Nemeroff C.B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*. 2020; 107 (2): 234–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
7. Bush W.S., Moore J.H. Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012; 8 (12): e1002822. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002822
8. Sokolowski M., Wasserman D. Genetic origins of suicidality? A synopsis of genes in suicidal behaviours, with regard to evidence diversity, disorder specificity and neurodevelopmental brain transcriptomics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020; 37: 1–11. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.06.002
9. Suicide worldwide in 2019: Global health estimates. WHO, 2019.
10. Nock M.K., Borges G., Bromet E.J. et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *British Journal of Psychiatry*, 2008; 192 (2): 98–105. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.040113

11. Зотов П.Б., Уманский С.М. Клинические формы и динамика суицидального поведения. *Суицидология*. 2011; 1: 3-7. [Zotov P.B., Umansky S.M. Clinical forms and dynamics of suicidal behavior. *Suicidology*. 2011; 1: 3-7.] (In Russ)
12. DiBlasi E., Kang J., Docherty A.R. Genetic contributions to suicidal thoughts and behaviors. *Psychol Med*. 2021; 51 (13): 2148-2155. DOI: 10.1017/S0033291721001720
13. Rozanov V.A., Mazo G.E., Kulemin N.A. Genome-wide association studies in suicidology: a review of recent achievements. *Russ J Genet*. 2020; 56: 769–785. DOI: 10.1134/S1022795420070121
14. Розанов В.А., Мазо Г.Э. Использование стратегии GWAS для идентификации генетических маркеров суицидального поведения (нарративный обзор). *Consortium Psychiatricum*. 2024 (в печати)
15. Furczyk K., Schutova B., Michel T.M., et al. The neurobiology of suicide - A Review of post-mortem studies. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2013; 1: 2. DOI: 10.1186/2049-9256-1-2
16. Galfalvy H., Haghighi F., Hodgkinson C., et al. A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015; 168(7): 557-563. DOI: 10.1002/ajmg.b.32330
17. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Polygenic associations of neurodevelopmental genes in suicide attempt. *Mol Psychiatry*. 2016; 21 (10): 1381-1390. DOI: 10.1038/mp.2015.187
18. Mann J.J., Rizk M.M. A brain-centric model of suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2020; 177 (10): 902-916. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20081224
19. Shah S.B., Peddada T.N., Song C., et al. Exome-wide association study of treatment-resistant depression suggests novel treatment targets. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 12467. DOI: 10.1038/s41598-023-38984-z
20. Sokolowski M., Wasserman J., Wasserman D. Rare CNVs in suicide attempt include schizophrenia-associated loci and neurodevelopmental genes: A pilot genome-wide and family-based study. *PLoS ONE*. 2016; 11 (12), e0168531. DOI: 10.1371/journal.pone.0168531
21. Labonte B., Turecki G. The epigenetics of suicide: Explaining the biological effects of early life environmental adversity. *Archives of Suicide Research*. 2010; 14 (4): 291–310. DOI: 10.1080/13811118.2010.524025
22. McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*. 2009; 12(3): 342–348. DOI: 10.1038/nn.2270
23. Nagy C., Maitra M., Tanti A., et al. Single-nucleus transcriptomics of the prefrontal cortex in major depressive disorder implicates oligodendrocyte precursor cells and excitatory neurons. *Nat Neurosci*. 2020; 23: 771–781. DOI: 10.1038/s41593-020-0621-y

GENETICS OF SUICIDALITY: WHAT OPPORTUNITIES OPEN UP WITH TECHNOLOGIES FOR SEARCHING GENOMIC MARKERS?

V.A. Rozanov

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; v.rozanov@spbu.ru
National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

The paper briefly discusses the evolution of research paradigms in the field of genetics of suicidal behavior. The use of the candidate gene strategy in some cases made it possible to identify associations with various genes of neurotransmitter systems of the brain, neurotrophins and the stress response system, but often refuted them. The strategy of genome-wide association studies (GWAS), which has become widespread in recent years, and which relies on the identification of polymorphisms widely represented in the genome, does not confirm the findings that were obtained during the study of candidate genes, and instead puts forward new markers mainly related to the development of nervous structures, the immune system and intracellular signaling. Many of these markers reflect the role of stress vulnerability as a leading endophenotype and emphasize the importance of the early stages of brain development. The EWAS full-exome sequencing strategy is aimed at identification of relatively rare variations in the genome. This type of research, as well as the search for epigenomic tags, also contributes to understanding of the genetics of suicide, often confirming findings of GWAS and EWAS studies. In general, modern studies of genomic markers are becoming a potent instrument of research leading to more detailed picture of genomic architecture of suicide and suicidal behaviors.

Keywords: suicides, heritability, behavioral genetics, epigenetics, genomic markers, genome-wide association studies

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.
Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 22.03.2024. Принята к публикации / Accepted for publication: 19.04.2024.

Для цитирования: Розанов В.А. Генетика суицидальности: какие возможности открывают технологии поиска геномных маркеров? *Девиантология*. 2024; 8 (1): 11-15. DOI: 10.32878/devi.24-8-01(14)-11-15

For citation: Rozanov V.A. Genetics of suicidality: what opportunities open up with technologies for searching genomic markers? *Deviant Behavior (Russia)*. 2024; 8 (1): 11-15. (In Russ) DOI: 10.32878/devi.24-8-01(14)-11-15