

A depresszió a poligénes vizsgálatok tükrében: a gének és a környezet közti kapcsolat szerepe

GONDA Xénia

DEPRESSION FROM THE ASPECT OF POLYGENIC STUDIES: THE ROLE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GENES AND THE ENVIRONMENT

A depresszió multifaktoriális betegség, melynek kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak, és mely két tényező között többféle kapcsolat is lehet. Az elmúlt több évtizednyi kutatás ellenére azonban még nem sikerült olyan genetikai variánsokat azonosítani, melyek egyértelmű szerepet játszanak a depresszió hátterében, melynek oka egyrészt a depresszió genetikai és biológiai hátterének heterogenitása, másrészt az, hogy a kutatások jelentős részében a génekkel interakcióban ható környezeti hatásokat nem veszik figyelembe, így számos genetikai variáns hatása nem észlelhető. Emellett a genetikai és környezeti hatások relatív súlya eltér a depresszió különféle megnyilvánulási formái, altípusai esetében, melynek nem csak etiopatológiai jelentősége van, de a kezelésre, annak megválasztására és hatásosságára is befolyással lehet. A környezeti hatások figyelembevétele mind a kandidáns gének, mind pedig a teljes genom-asszociációs vizsgálatok során, valamint a környezeti hatások kvalitatív elemzése, illetve a depressziós kórképek jelentős fenomenológiai és etiológiai heterogenitásának figyelembevétele mind a depresszió etiológiájának, mind pedig az antidepresszív farmakoterápiák kutatása során jelentős mértékben segíthet kiterjeszteni jelenlegi tudásunkat a depresszió patofiziológiájával kapcsolatban, így új neurokémiai útvonalak és gének szerepét tárhatják fel, ami új terápiás célpontok felfedezését is eredményezheti.

Depression is a multifactorial disease with both genes and environmental factors as well as complex relationships between these factors playing a role in its background. However, in spite of several decades of research no genetic variants playing a straightforward and robust role in the background of depression have been identified. One reason behind this is the genetic and biological heterogeneity of depression, while another is that in the majority of studies environmental effects interacting with genetic variants have not been considered which may mask important genetic effects. Furthermore, relative contribution of genetic and environmental factors may vary in case of different manifestations and subtypes of depression which has not only etiopathological relevance but may also influence choice and efficiency of treatment. Consideration of heterogeneity of depressive syndromes, as well as environmental effects in case of both candidate gene and whole genome association studies, and qualitative analysis of environmental effects in depression and antidepressant research may extend our existing knowledge concerning the pathophysiology of depression and may also aid identification of new antidepressive therapeutic targets.

**depresszió, genetika, környezet,
gén × környezet interakciók,
poligénes háttér**

**depression, genes, environment,
gene × environment interaction,
polygenic background**

dr. GONDA Xénia (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika; MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem; NAP-A-SE Új Antidepresszív Gyógyszercélpont Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem/Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University; MTA-SE Neuropsychopharmacology and Neurochemistry Research Group, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University; NAP-A-SE New Antidepressive Target Research Group; H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: gonda.xenia@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2017. október 1.

Elfogadva: 2017. november 14.

Örökletesség a depresszió hátterében

A család-, iker- és adoptációs vizsgálatok egyértelműen alátámasztják, hogy a depresszió multifaktoriális betegség, melynek hátterében a genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Ami a genetikai faktorokat illeti, a depresszió hátterében igen összetett és bonyolult genetikai architektúra áll, több ezer génnel, melyek egyenkénti hozzájárulása a fenotípus kialakulásához igen csekély (1, 2), és melyek hatását számos egyéb tényező, így az egyéb génekkel való, valamint a gének és a környezet közötti interakció is befolyásolja. Bár a depresszió örökletessége egyértelmű, ennek mértéke a depresszió különféle megnyilvánulási formái esetében eltérő, és úgy tűnik, hogy többek között a súlyosság függvénye is. Míg az átlagos népességet tekintve a depresszió örökletessége a becslések szerint mintegy 34–37%, addig különböző, kórházban fekvő populációk esetében 48–75% között van (3, 4), és ez utóbbi, 75%-os örökletesség a súlyos, rekurrens depressziók esetében megfigyelhető (5, 6). Ezenkívül természetesen számos egyéb tényező is befolyásolja az adott depresszió hátterében a genetikai tényezők súlyát. Jóllehet ma ezt a megkülönböztetést már nem alkalmazzák, hagyományosan különbséget tettek a reaktív depresszió, mely esetében döntően a környezeti hatások játszanak szerepet a tünetek megjelenésében, illetve az endogén depresszió között, ahol a beteget érő stresszorok és környezeti történések hatása nem, vagy csak kissé mértékben azonosítható, és a megjelenő betegség elsősorban a genetikai és ezek következtében kialakuló neurobiológiai és neurokémiai hatások következménye. Ennek ellenére az újabb kutatási eredményekre támaszkodó elképzeléseink alátámasztják, hogy indokolt különbséget tenni a depressziós kórképek esetében mind a betegség kialakulása, mind a kezelés szempontjából annak alapján, hogy a környezeti és a genetikai tényezők relatív szerepe mekkora. Természetesen mindkét esetben egyaránt szerepet játszanak a környezeti és genetikai faktorok és a köztük lévő interakciók is, pusztán relatív jelentőségük változik.

A depresszió genetikai hátterének feltárását célzó molekuláris genetikai kutatások mintegy három évtizedre tekintenek vissza. Ez alatt az időszak alatt a nagyszámú genetikai vizsgálat és a rengeteg vizsgált genetikai variáns ellenére sem sikerült jelentős áttörést elérni a depresszióval összefüggésbe hozható genetikai faktorok azonosításában. A kandidáns gén vizsgálatokban azonosított gének és polimorfizmusok esetében általában nem sikerült az eredményeket konzisz-

tensen replikálni. Egy korábban megjelent összefoglaló tanulmány szerint 183 cikkben kandidáns gén megközelítésben vizsgált 393 polimorfizmus közül mindössze 21 olyan volt, melyet legalább három kutatás során vizsgáltak (7), és ezek között csak három olyan gén, illetve variáns volt, melyek esetében robusztusnak tekinthető az affektív zavarokkal való összefüggés: a szerotonintranszporter gén funkcionális 5-HTTLPR polimorfizmusa, valamint a BDNF (brain derived neurotrophic factor) és az MTHFR (metiléntetrahidrofolát redukáz) gének egyik variánsa (8). Emellett az újabb, teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (GWAS) során is csak nagyon kevés statisztikailag robusztus és teljes genom-szinten is értelmezhető szignifikanciát mutató lókuszt sikerült azonosítani, melyek esetében szintén gondot jelent a replikálhatóság (9), jóllehet egy friss, nagyon nagy, többszáz ezer fős mintát magában foglaló, bár kevésbé intenzív fenotípizálást alkalmazó vizsgálatban 15, a major depresszióval összefüggésbe hozható genetikai lókuszt azonosítottak (10), melyek depresszióban játszott pontos szerepe még feltárára vár.

A genetika és a környezet szerepe a depresszió kialakulásában

Valójában a depresszió genetikai hátterével kapcsolatos pozitív eredményre vezető vizsgálatokban a hatás elsősorban akkor volt megfigyelhető, ha a genetikai mellett a környezeti hatásokat is figyelembe vették (11). Egyrészt számos gén a környezeti stresszre adott reakció befolyásolásával fejti ki a hatását, másrészt lehetséges, hogy az egyes genetikai variánsok önmagukban csekély hatását a környezeti variáció maszkolja, amennyiben ezt a statisztikai elemzés során nem vesszük számításba, hiszen jól ismert, hogy a környezeti hatások maguk is jelentősen fokozzák a depresszió kockázatát (12).

Ráadásul a stresszkelteő életesemények igen gyakoriak, és összehasonlítva az átlagpopulációs szinten a depresszió varianciájának 37–42%-ban felelős örökletességgel, a környezeti hatások szerepét a maradék 63%-ra becsülik (8). Emellett az etiológiai szempontból is lényegesnek tekinthető disztális és proximális stresszorok is viszonylag rendszeresen előfordulnak mindannyiunk életében, és bár a súlyos kedvezőtlen életesemények nagyjából 3–4 évente következnek be, depresszió csak mintegy 20%-ban alakul ki a súlyos akut stresszt követően (13). Éppen a stresszel szembeni érzékenység igen jelentős egyének közti variabilitása az, ami legalábbis részben genetikai

hatások következménye, és pontosan ez az oka annak, hogy számos gén nem közvetlenül, hanem a depresszógén stressz iránti sérülékenység és érzékenység fokozásán keresztül növeli a depresszió kockázatát.

Annak ellenére azonban, hogy számos olyan útvonal funkcióját, melyről feltételezik, hogy szerepet játszik a depresszióban, befolyásolják a környezeti hatások, a replikálható eredményekre vezető kandidáns génvizsgálatok csak elenyésző részében vették figyelembe a környezeti hatások esetleges szerepét, és a genetikai és környezeti hatások közötti interakció lehetőségét. E variánsok a szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR-polimorfizmusa, a BDNF (brain derived neurotrophic factor) gén, a DRD2 (dopamin 2 receptor) gén, a COMT (katekol-O-metiltransferáz) gén, a CHRH1 (kortikotropin releasing hormon receptor) gén, az FKBP5 (FK-506 binding protein), NRC31 (glükokortikoid receptor), valamint a GALR1, GALR3 és a GLR2 (galaninreceptorok) gének variánsai (9). Mindezek közül a legtöbbet vizsgált a szerotonintranszporter gén funkcionális 5-HTTLPR-polimorfizmusa, mely esetében az egyedi kandidáns gén és gén \times környezet interakciós vizsgálatok eredményei éppúgy ellentmondóak, mint a különböző metaanalízisek eredményei (14). Egy szerotonintranszporterrel kapcsolatos nagy, átlagpopulációs mintán végzett vizsgálatunk alapján nemrégiben arról számoltunk be, hogy az 5-HTTLPR rövid allélja depresszógén hatását egyrészt kizárólag közelmúltbeli stresszorok jelenlétében fejti ki, másrészt ez utóbbi esetben is csak a súlyos anyagi-gazdasági stresszorok fennállása esetén megfigyelhető, nem növeli azonban a depresszió valószínűségét akkor, ha a stressz a bensőséges kapcsolatokat, az egészségügyi állapotot vagy a jogi státuszt érinti (15), és a társas hálóval kapcsolatos stresszkelző életesemények esetében pedig védőhatást fejthet ki a depresszió kialakulásával szemben (16). Így felmerül, hogy lehetséges, hogy a stressz és az életesemények sem homogén hatások, és a különféle típusú stresszorok hatását más-más neurokémiai pályák, illetve gének közvetítik, ami felveti, hogy a különféle stresszorok depresszió kialakulására kifejtett hatását, valamint ezek különféle genetikai variánsokkal való interakcióit is külön-külön kellene vizsgálni.

A gének és a környezet közti kapcsolat

A környezeti és genetikai hatások közötti kapcsolat többszintű és többirányú. A genetikai és környezeti faktorok hatása lehet additív, mely

során a kétféle befolyás összeadódik. Ezenkívül gén-környezet korreláció útján egyes genetikai variánsok növelhetik is annak valószínűségét, hogy a személy kockázatos környezetet keres, vagy olyan életeseményeken esik át, melyek növelik a depresszió kockázatát. Génjeink az általuk meghatározott viselkedés következtében mások ránk adott reakcióját, és az ebből fakadó stresszt is befolyásolják. Emellett a genetikai hatások meghatározzák egyrészt a szülők részben ugyanezen gének által alakított viselkedése alapján nyújtott korai környezetet és életeseményeket, másrészt a gyerek ezek iránti érzékenységét, fogékonyságát is. A gének és környezeti hatások között ezenkívül interakciós kapcsolat is lehet, melynek természetével kapcsolatban szintén ellentmondó, napjainkban átalakuló elképzelések léteznek. A diatézis-stressz modell szerint a környezeti kiváltókkal szembeni érzékenység a biológiai háttér, többek között a genotípus függvénye, ami pufferelheti, enyhítheti vagy súlyosbíthatja a stresszorok hatását. Az eltérő fogékonyság modell ugyanakkor a lehetséges pozitív környezeti hatásokat is figyelembe veszi, azt feltételezve, hogy a biológiai kontextus a negatív és pozitív környezeti hatásokkal szembeni érzékenységet egyaránt modulálja, és a személyek nem „sérülékenyek”, hanem plasztikusak lesznek a környezeti hatásokkal szemben. Így egy adott genetikai variáns más környezeti feltételek esetén eltérő hatást fejt ki: alaphelyzetben, alacsony stressz mellett vagy esetleg éppen jelentős stressz esetében védőhatást fejthet ki a hangulatzavarok kialakulásával szemben, míg más környezeti hatások vagy eltérő súlyosságú stresszexpozíció esetén nincs hatása, vagy éppen emeli a depresszió kockázatát. Ha e modell mentén gondolkodunk, akkor érthetővé válik az is, hogy azok a genetikai variánsok, melyeknek korábban csak patológiai, ártalmas, a betegség hátterében játszott szerepét vizsgáltuk, másféle környezeti körülmények mellett nem csak semleges, de pozitív, akár protektív szerepet is betölthetnek. Ennek feltárása közelebb vihet nem csak a depresszió patológiájának, de a személyiség evolúciójának megértéséhez is, és emellett támpontot nyújthat az eddig patológiásnak tekintett genetikai variánsok vagy tulajdonságok esetleges pozitív oldalának a megelőzésben vagy a terápiában való kiaknázásához.

A depresszió poligénes és gén \times környezet interakciós modelljeinél így annak lehetőségét is figyelembe kell venni, hogy a különféle időben ható (korai vagy aktuális), különféle időtartamon át ható (akut vagy krónikus), különféle típusú, és különféle súlyosságú stresszorok hatását esetleg más-más gének és más-más biokémiai

útvonalak közvetítik, mint azt fentebb említettük, és ezek eltérő, esetleg teljesen ellentétes hatást gyakorolhatnak a depresszió kialakulására.

A gének és a környezet hatásainak és interakciójának szerepe a hangulatzavarok kezelésében

Az antidepresszív gyógyszerek hatékonysága a hangulatzavarok kezelésében a mindennapi gyakorlatban még mindig elmarad a kívánatostól. Ennek egyik oka, hogy a depresszió jelentős mértékben heterogén kórkép, melynek számos alcsoportja, altípusa létezik, és az egyes depressziós tünetegyüttesek esetében előfordulhat, hogy két olyan klinikai képet is depresszióknak nevezünk, melyek egy tünetben sem közösek. Az eltérő depressziós tünetek, az eltérő tünetekkel manifesztálódó depressziós szindrómák, depressziós alcsoportok esetében alighanem legalábbis részben eltérő neurokémiai rendszerek, pályák, illetve gének működése játszhat szerepet. Ezenkívül az egyes depressziós altípusok és manifesztációk esetében eltérő lehet a génhatások és a környezet relatív súlya is. Ezek után nem meglepő, hogy a különféle depressziós esetek gyógyszeres kezelésénél más-más neurokémiai profilú gyógyszer, illetve más terápiás módszer lesz hatékony attól függően is, hogy a depresszió aktuális epizódjának a háttérben a stressz kisebb vagy nagyobb szerepet játszott. Ugyanakkor azt is figyelembe kell venni, hogy a gyógyszerek hatása, hatékonysága ugyanígy genetikusan meghatározott, és a gének hatását ebben az esetben is befolyásolják az interakcióban lévő környezeti hatások, vagyis mind az új gyógyszerek klinikai vizsgálatainál, mind pedig azok alkalmazásakor figyelembe kellene venni a környezeti hatásokat is.

Az antidepresszívumokra adott terápiás válasz háttérben eddig feltárt genetikai variánsok szerepét metaanalízisekben, illetve a STAR*D vizsgálatban többnyire nem sikerült megerősíteni. Ennek egyik lehetséges oka, hogy e vizsgálatokban nem veszik figyelembe a depressziós kórképek heterogenitását, míg egy másik lehetséges ok ismét az, hogy a környezeti stresszorok befolyásoló hatását szintén nem vizsgálják a klinikai gyógyszervizsgálatok során. Bár a családvizsgálatok is a gén \times környezet

interakció befolyásoló hatására utalnak az antidepresszív kezelések esetében, ezzel kapcsolatban klinikai kutatások csak kevés számban elérhetőek. Sikerült azonban nagy klinikai vizsgálatokban is alátámasztani, hogy például fluoxetin és escitalopram esetében gyengébb klinikai válasz tapasztalható egy bizonyos génvariáns (az 5-HTTLPR s allélját) hordozó páciensek esetében, azonban csak abban az esetben, ha a betegek stresszhatásnak voltak kitéve a depresszió kialakulását megelőzően, míg a norriptylinre kialakuló terápiás válasz esetében ennek nem volt szerepe. Hasonló gén \times környezet interakciós hatás volt megfigyelhető a CHRH1 és FKBP5 gének esetében is az antidepresszívumok terápiás hatásának háttérben (9).

Konklúzió

Az elmúlt évtizedek intenzív kutatásai és erőfeszítései ellenére a hangulatzavarok genetikai háttérrel kapcsolatos ismereteink továbbra is csak részlegesek. Az eddig alkalmazott módszerek segítségével nem sikerült olyan géneket, génvariánsokat azonosítani, melyek egyértelműen szerepet játszanak a depresszió kialakulásának háttérben, és még távolabb vagyunk attól, hogy a depresszióval kapcsolatos genetikai ismereteinket a megelőzés, a szűrés, a terápia hatékonyabbá tétele, vagy új terápiás célpontok azonosítása során alkalmazzuk. Ennek egyik oka a depresszió poligénes jellege, az egyes genetikai variánsok önmagában csekély szerepe, míg egy másik lényeges tényező, hogy a genetikai hatások általában nem önmagukban, hanem a környezeti hatásokkal, stresszorokkal interakcióban befolyásolják a depresszió kialakulásának kockázatát és annak megnyilvánulási formáját. A környezeti hatások figyelembevétele mind a kandidáns gének, mind pedig a teljesgenom-asszociációs vizsgálatok során, valamint a környezeti hatások kvalitatív elemzése, illetve a depressziós kórképek jelentős fenomenológiai és etiológiai heterogenitásának figyelembevétele mind a depresszió etiológiájának, mind pedig az antidepresszív farmakoterápiák kutatása során jelentős mértékben segíthet kiterjeszteni jelenlegi tudásunkat a depresszió patofiziológiájával kapcsolatban, így új neurokémiai útvonalak és gének szerepét tárhatják fel, ami új terápiás célpontok felfedezését is eredményezheti.

Irodalom

1. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiat* 1995;152:833-42.
2. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, et al. Genetic determinants of depression: recent findings and future directions. *Harvard Rev Psychiat* 2015;23:1-18.
3. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Disease mechanisms. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51.
4. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiat* 2000;157:1552-62.
5. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiat* 1996;53:129-36.
6. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;5.
7. Lopez-Leon S, Janssens AC, Gonzalez-Zuloeta Ladd AM, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:772-85.
8. Domschke K, Reif A. Behavioral genetics of affective and anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2012;12:463-502.
9. Keers R, Uher R. Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Curr Psychiat Rep* 2012;14:129-37.
10. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 2016;48:1031-6.
11. Musliner KL, Seifuddin F, Judy JA, Pirooznia M, Goes FS, Zandi PP. Polygenic risk, stressful life events and depressive symptoms in older adults: a polygenic score analysis. *Psychol Med* 2015;45:1709-20.
12. Mullins N, Power RA, Fisher HL, et al. Polygenic interactions with environmental adversity in the aetiology of major depressive disorder. *Psychol Med* 2016;46:759-70.
13. Brown GW, Bifulco A, Harris TO. Life events, vulnerability and onset of depression: some refinements. *Br J Psychiatry* 1987;150:30-42.
14. Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry* 2017, in press.
15. Gonda X, Eszlari N, Kovacs D, et al. Financial difficulties but not other types of recent negative life events show strong interactions with 5-HTTLPR genotype in the development of depressive symptoms. *Transl Psychiatry* 2016;6:e798.
16. Gonda X, Eszlari N, Kovacs D, et al. Distinct types of life events interact with 5-HTTLPR in the development of depressive symptoms in an age-dependent manner. *Eur Neuropsychopharm* 2016;26:s164-s5.



TÁJÉKOZÓDJON NÁLUNK!

Olvassa hiteles szakfolyóiratainkat online az eLitMed.hu-n!

- **Ingyenesen** hozzáférhető szakmai felület • **7200 lektorált** közlemény
- **15 500 cikk** teljes terjedelemben
 - Mérvadó, **naprakész**, naponta frissülő tartalom **21. századi** online formában
 - Heti hírlevél és rendszeresen frissülő **facebook** oldal • Az orvosi és ápolói szakma **tanácsadója**



➤ LAM

Tudományos cikkek
Aszklepion – orvoslás a társtudományok és művészetek tükrében

➤ Ideggyógyászati Szemle

– az első impakt faktoral rendelkező magyar nyelvű folyóirat IF: 0,322 (2016)

➤ Korszerű Kaleidoszkóp

➤ Magyar Fogorvos (csak print)

➤ Klinikai Onkológia

➤ Hypertonia és Nephrologia

➤ Nővér

➤ Hivatásunk

A hatékony orvoslásért és ápolásért

