

Tie depression taustalla olevien geenien löytämiseen?

Vakavan masennuksen endofenotyypit eli välimuotoiset ilmiöt

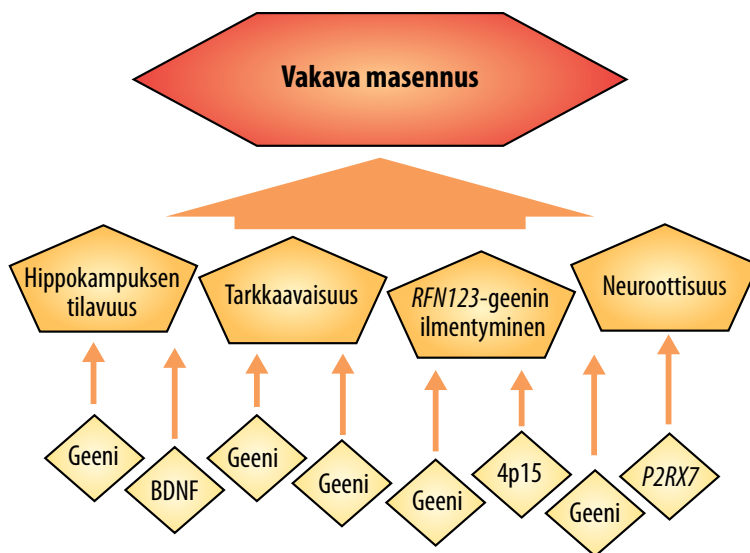
Psykiatriset diagnoosiluokat, kuten vakava masennus, ovat heterogeenisiä, eli saman diagnoosin saaneet potilaat voivat olla oireiltaan hyvin erilaisia. Muun muassa tästä syystä psykiatristen sairauksien geneettinen tausta ei ole vielä selvinyt. Endofenotyypin käsite on luotu, jotta psykiatristen sairauksien taustalla olevat tekijät voitaisiin helpommin selvittää. Käsitteen avulla heterogeeniset psykiatriset diagnoosiluokat voidaan pelkistää yksinkertaisempiin osatekijöihin hyödyntäen esimerkiksi neuroanatomiaa, neurokognitiivisia testejä, biokemiallisia tekijöitä tai neuropsykologiaa. Vakavan masennuksen mahdollisia endofenotyyppiejä ovat esimerkiksi oppimiseen ja muistiin liittyvät neurokognitiiviset muuttujat, hippokampuksen tilavuus sekä neuroottisuus. Endofenotyypin käsitteen toivotaan helpottavan paitsi depression taustalla olevien geenien löytymistä, myös depression luokittelusta homogeenisempiin ryhmiin sairauden taustalla vaikuttavien biologisten tekijöiden mukaisesti.

Endofenotyyppi eli välimuotoinen ilmiö -käsite on alun perin luotu helpottamaan psykiatristen sairauksien geneettistä tutkimusta. Tarve termin käytölle on seurausta psykiatristen sairauksien monitekijäisyydestä sekä diagnoosiluokkien laaja-alaisuudesta: diagnostinen ilmiö koostuu oireiden ja sairauden kliinisen kulun yhdistelmästä, joten samaan diagnoosiin voidaan päätyä hyvinkin erilaisten oireiden ja sairauden vaikeusasteen perusteella (1). Psykiatrisen diagnosointitavan vuoksi diagnostiset ryhmät ovat heterogeenisiä, ja muun

muassa tästä syystä psykiatristen sairauksien taustalla olevien geneettisten tekijöiden löytäminen on osoittautunut vaativaksi tehtäväksi. Vaikka depression periytyvyys eli heritabiliteetti on suhteellisen suuri eli vajaat 50 %, ei sairauden taustalla vaikuttavia geneejiä ole saatu selville (2). Depression geneettinen tausta onkin hyvin monitekijäinen, sillä sen syntyyn vaikuttavista geneeistä kunkin yksittäisen geenin vaikutus sairauden syntyyn on pieni. Lisäksi sairauden syntyyn vaikuttavat ympäristötekijät, kuten stressaavat elämäntapahtumat, geenien keskinäiset sekä niiden ja ympäristön väliset yhteisvaikutukset (3, 4). Endofenotyypit ovat helpommin mitattavissa ja määritettävissä olevia välimuotoisia ilmiöitä, joiden geneettinen tausta on yksinkertaisempi kuin itse sairauden, ja niiden ajatellaan olevan geneettisten vaikutusten välittäjiä (KUVA) (5). Endofenotyyppien avulla psykiatrisista diagnooseista voidaan erottaa homogeenisempia ilmiöitä, joita voidaan hyödyntää geneettisissä tutkimuksissa, kun etsitään sairauden syntyyn vaikuttavia perinnöllisiä tekijöitä.

Endofenotyypin määritelmä

Endofenotyyppi on käsite, joka otettiin 1970-luvulla käyttöön psykiatrisessa genetiikassa. Tätä ennen termiä käyttivät hyönteisgenetikot kuvaamaan ilmiöitä, joka ei ole nähtävissä ulospäin, vastakohtana ekofenotyyppille eli ulkoisesti havaittavalle ilmiölle. Nykyään termi määritetään siten, että se on mitattavissa oleva ominaisuus, joka ei ole nähtävissä paljaalla silmällä ("unseen by the unaided eye") ja jonka kautta geenien vaikutus sairauden syntyyn välittyy (KUVA) (5). Käsit-



KUVA. Geenit vaikuttavat sairastumisriskiin endofenotyyppin kautta. Alatasolla on depression syntyyn vaikuttavia geneettisiä tekijöitä ja keskitasolla endofenotyyppejä, joihin alatasolla olevat geenit vaikuttavat. Sairaus koostuu useista eri endofenotyypeistä, joista kukin lisää henkilön riskiä sairastua. Myös ympäristötekijät vaikuttavat endofenotyyppeihin ja depression puhkeamiseen.

teen käyttöönoton aikaan ajateltiin jopa, että endofenotyypit olisivat vain yhden geenin vaikutuksen alaisia ilmiöitä (6), mutta tämä näkökanta havaittiin pian vääräksi. Endofenotyyppi on yleensä myös monitekijäinen siten, että siihen vaikuttaa paitsi useampi geeni, myös ympäristö sekä geenien ja ympäristön yhdistelmät. Tärkeää endofenotyyppin valinnassa on, että se on kuitenkin helpommin mitattavissa oleva ja yksinkertaisempi kuin psykiatrinen diagnoosiluokka.

Kaikki sairauteen liittyvät ominaisuudet ja ilmiöt eivät ole endofenotyyppejä, sillä endofenotyyppin määrittelyyn kuuluu ehtoja, joiden täytyy toteutua (TAULUKKO) (5). Lähes kaikki tähän mennessä kirjallisuudessa mainitut endofenotyypit ovat vain mahdollisia endofenotyyppejä, sillä vielä ei löydy juurikaan tutkimuksia, joissa endofenotyyppin kriteerien paikkaansa pitävyyttä kunkin endofenotyyppikandidaatin osalta olisi systemaattisesti tutkittu. Tutkimuksissa käytetyt endofenotyypit on valikoitu yleensä vain sen perusteella, että on havaittu korrelaatiota niiden ja psykiatrisen sairauden välillä.

Esimerkkejä depression endofenotyypeistä

Tuoreessa tutkimuksessa pyrittiin systemaattisesti selvittämään, mitkä ilmiöistä soveltuvat parhaiten depression endofenotyypeiksi (7). Siinä käytiin läpi yli 11 000 ilmiötä, jotka oli määritetty isossa, laajoja sukuja sisältävässä aineistossa. Tutkimuksessa määritettiin mahdolliselle endofenotyyppille sen periytyvyys ja verrattiin ilmiön ja depression geneettistä korrelaatiota. Perheaineiston käyttö mahdollisti hankalasti testattavien endofenotyyppin määrittelyjen runsaan testauksen eli sadoilta ilmiöiltä samanaikaisesti. Suurin osa tutkituista ilmiöistä oli biologisten merkkiaineiden pitoisuuksia plasmassa, mutta joukossa oli myös 37 käyttäytymiseen tai neurokognitiiviseen suoriutumiseen liittyvää ja 85 neuroanatomista ilmiötä.

Käyttäytymiseen ja neurokognitiiviseen suoriutumiseen liittyvistä ilmiöistä depression endofenotyyppiksi sopivat parhaiten Beckin depressioasteikko (BDI) sekä Eysenckin persoonallisuusmittarin neuroottisuutta mittaavat

kysymykset (7). Muut vahvat depression endofenotyypit tästä ryhmästä olivat työmuisti, deklaratiivinen muisti (tietoinen mieleenpalaus), tarkkaavaisuus ja tunnetilojen tunnistamiskyky. Neuroanatomisista muuttujista depression endofenotyypiksi sopi parhaiten väliaivojen tilavuus, erityisesti väliaivojen sen osan, joka koostuu pääasiassa hypotalamuksesta. Tämä sopii hyvin depressioon liitettyyn HPA-akselin (hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli) toiminnan häiriöön. Muita neuroanatomisia vahvoja endofenotyyppisiä olivat hippokampuksen tilavuus sekä valkean aineen hyperintensiteetin muutokset, jotka taas on yhdistetty ikääntymiseen, verisuoniston toimintahäiriöön ja tupakointiin. Tässä työssä vahvin endofenotyyppi oli *RNF123*-geenin transkription määrä eli se, kuinka paljon tämän geenin tuotetta löytyy plasmasta. Tämä oli myös ainoa endofenotyyppi, johon kytkeytyi vahvasti sama lokus (4p15), joka kytkeytyi myös sairauteen koko genomien laajuudessa kytkentäanalyyseissä.

Psykologiset ilmiäiset. Persoonallisuuspiirteillä on vahva yhteys depressioon, ja niistä potentiaalisin ehdokas depression endofenotyypiksi on neuroottisuus, mikä kävi ilmi myös Glahnin ym. tutkimuksessa (7, 8). Myös suomalaisessa mielialahäiriökohorttiaineistossa tehty geneettinen tutkimus vahvisti käsitystä neuroottisuuden soveltuvuudesta depression endofenotyypiksi, sillä alun perin vahvasti vakavaan masennukseen ja nimenomaan masennuksen pitkään kestoon yhdistyneen *P2RX7*-geenin (purinergic receptor ligand-gated ion-channel 7) vaikutus näyttäisi välittyvän neuroottisuuden kautta (9, 10). Persoonallisuuspiirteiden ongelma endofenotyyppinä on se, että kuten depressio itsekin, myös ne ovat geneettisesti hyvin monitekijäisiä ilmiäisiä.

Neurokognitiiviset ilmiäiset. Neurokognitiiviset muuttujat ovat merkittävä psykiatristen sairauksien mahdollisten endofenotyyppien ryhmä. Niidenkin ongelma on se, että ne ovat itsessään hyvin monitekijäisiä eli myös niihin vaikuttavat monet eri geenit. Neurokognitiivisten ilmiäisten soveltuvuutta depression endofenotyypiksi ei ole myöskään tutkittu sys-

TAULUKKO. Kriteerit, joiden täytyy täytyä, jotta ilmiäisiä voidaan pitää sairauden endofenotyypinä eli välimuotoisena ilmiäisenä (5).

Esiintyy yhdessä sairauden kanssa
On perinnöllinen
On riippumaton sairaustilasta (havaittavissa myös remissiossa)
Periytyy yhdessä sairauden kanssa
Ilmenee vahvemmin sairaiden lähisukulaisilla kuin verrokeilla, joilla ei ole sukurasitetta

temaattisesti eli esimerkiksi näiden ilmiäisten periytyvyyttä yhdessä sairauden kanssa ei ole juuri tutkittu (1).

Oppimiseen, pitkäaikaiseen muistiin sekä tarkkaavaisuuteen liittyviä muuttujia on pidetty mahdollisina hyvinä depression välimuotoisina ilmiäisenä, sillä jo sairauden diagnostiikkiin kriteereihin kuuluu heikentynyt keskittymiskyky. Lisäksi keskittymiskyvyn heikkeneminen on yleinen depression esioire (1). Toiminnanohjaukseen liittyvät kognitiiviset muuttujat ovat myös hyviä ehdokkaita. Erityisesti informaation prosessointinopeus näyttää heikentyneen myös remissiovaiheessa olevilla depressiopotilailla, mikä tekee siitä vahvan ehdokkaan depression endofenotyypiksi (11). Kaksisuuntaista mielialahäiriötä käsitellessä aineistossa prosessointinopeus oli verrokkeihin nähden heikentynyt myös potilaiden terveiden sukulaisten ryhmässä, joten tämä piirre näyttäisi läpäisevän useita endofenotyypin määrittelyn kriteereitä (12).

Aivojen kuvantamiseen perustuvat ilmiäiset

Aivojen kuvantamiseen liittyviä mahdollisia depression välimuotoisia ilmiäisiä on tutkittu paljon. Kuvantamisella saadaan sekä anatomista että funktionaalista tietoa aivojen rakenteesta ja toiminnasta. Mahdollisia depression endofenotyyppisiä löytyy sekä anatomisten rakenteiden että aivojen toimintaan liittyvistä muutoksista.

Depressioon liitettyjä aivojen rakenteellisia muutoksia ovat muun muassa amygdalan eli mantelitimakkeen sekä hippokampuksen

YDINASIAT

- » Endofenotyypit ovat pelkkää diagnoosia yksinkertaisempia, geneettisten tekijöiden mukaan määrytyviä sairauden ilmiäsuja.
- » Endofenotyyppien toivotaan auttavan vakavan masennuksen geneettisen taustan selvittämisessä.
- » Vakavan masennuksen mahdollisia endofenotyyppiejä ovat esimerkiksi persoonallisuustesteistä, aivokuvantamisesta ja neurokognitiivisista testeistä saatavat ilmiäsuat.

pienentyminen (13, 14). Näistä erityisesti hippokampuksen koko on mielenkiintoinen mahdollinen depression endofenotyyppi, sillä siihen on havaittu ainakin osittain vaikuttavan samojen geneettisten tekijöiden kuin depression: useissa tutkimuksissa depression yhdistynyt *BDNF*-geenin (brain derived neurotrophic factor) toiminnallinen variantti (val66met) näyttäisi vaikuttavan myös hippokampuksen kokoon (15, 16). *BDNF* on geeni, joka koodaa aivojen kasvutekijää. On myös havaittu, että tämä geeni yhdessä lapsuuden vastoinkäymisten kanssa yhdistyy pienempään hippokampuksen kokoon (17). Toisin sanoen tämän välimuotoisen ilmiäsuun (pienentyneen hippokampuksen) tutkimisen avulla on löydetty mahdollisia mekanismeja, joiden kautta geneettiset tekijät vaikuttavat depression syntyyn. Teorian mukaan lapsuuden traumat yhdessä geneettisen riskitekijän (*BDNF*) kanssa vaikuttavat aivojen hippokampuksen kokoon ja sitä kautta myös riskiin sairastua vakavaan masennukseen.

Tutkimuksessa, jossa mukana oli myös sairaiden terveitä perheenjäseniä, vakavan masennuksen endofenotyyppieksi valikoituivat aivokuoren ohentuminen oikean aivopuoliskon sivuosissa ja vasemman aivopuoliskon keskiosissa sekä valkean aineen hypoplasia otsa- ja päälakilohkon alueella (18). Henkilöt, joiden aivokuori oli ohentunut, selvisivät myös heikommin näiden aivoalueiden ohjaa-

mista tehtävistä, joita ovat tarkkaavaisuutta sekä sosiaalisiin tilanteisiin liittyvää visuaalista muistia mittaavat testit. Nämä neurokognitiiviset muuttujat ovat myös mahdollisia depression endofenotyyppiejä, sillä ne korreloivat aivojen anatomiaan liittyvän välimuotoisen ilmiäsuun kanssa.

Toiminnallisessa aivokuvantamisessa saadaan tietoa aivojen toiminnasta lepotilassa tai jonkin tehtävän tai stimulaation aikana. Näistä tutkimuksista saadut muuttujat ovat hyviä ehdokkaita depression endofenotyyppieksi, sillä niiden avulla päästään käsiksi geneettisesti yksinkertaisempiin endofenotyyppieihin, joita on helppoa ja suhteellisen halpaa mitata (19). Toiminnallisen magneettikuvauksen (fMRI) avulla on löydetty eroja verbaalisen työmuistin aikana tapahtuvassa prosessoinnissa terveiden verrokkien sekä terveiden henkilöiden, joilla on sukurasitteena depressiota, välillä (20). Jo aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että depressiopotilailla aivojen aktiivisuus on työmuistia kuormittavien tehtävien aikana voimakkaampaa kuin verrokeilla. Nyt tämä muutos havaittiin myös sairaiden terveillä sukulaisilla, joten aivojen aktiivisuuden lisääntyminen ja sitä kautta työmuistin toiminta ovat vahvoja ehdokkaita depression endofenotyyppieksi.

Mielenkiintoinen on myös tutkimus, jossa palkkio- ja rangaistusstimulaation aikaansaamat aivojen aktivaatiot vaikuttivat hyviltä depression endofenotyyppieiltä (21). Tässä työssä tutkittiin terveitä henkilöitä, joiden toinen vanhempi sairasti vakavaa masennusta, sekä täysin terveitä verrokkeja. Heidän aivojaan kuvattiin sekä miellyttävän (kuva suklaasta sekä suklaan maku) että epämiellyttävän (homeh-tuneen mansikan kuva sekä maku) stimulaation aikana. Henkilöillä, joiden sukutaustaan kuului masennusta, miellyttävän stimulaation aikaansaamat aktivaatiot aivoissa olivat heikompia ja epämiellyttävän stimulaation jälkeiset aktivaatiot voimakkaampia. Tutkimus siis osoitti, että nämä anhedoniaan eli kyvyttömyyteen tuntea nautintoa liittyvät aivojen toiminnan muutokset ovat havaittavissa myös henkilöillä, joilla on suurempi geneettinen riski sairastua masennukseen.

Lopuksi

Depression periytyvyys on noin 40–50 %, joten hiukan alle puolet depression synnystä on geneettisiä (2). Depression taustalla olevia geenejä ei kuitenkaan tunneta, vaikka onkin monia ehdokasgeenejä, jotka yhdistyvät sairauteen osassa tutkituista väestöistä. Uudet, koko genomia laajuiset assosiaatio-tutkimukset eivät myöskään ole paljastaneet depression taustalla olevia geenejä (22). Syitä siihen, etteivät depression geenit ole vielä selvillä, on monia. Yksi tärkeimmistä lienee vakavan masennuksen heterogeenisuus: samaan diagnoosiin päästään, vaikka oirekuvat ja sairauden vaikeusasteet ovat hyvin erilaisia. Endofenotyyppien hyödyntäminen geneettisissä tutkimuksissa voi olla tärkeä väylä depression taustalla olevien geenien löytämiseen, sillä nämä välimuotoiset ilmiöt ovat helpommin mitattavissa olevia ominaisuuksia, joiden kautta perintökäytöiden vaikutus itse sairauteen välittyy. Depression endofenotyyppien löytämiseksi tarvitaan vielä paljon tutkimuksia,

sillä tähän mennessä mahdollisina ilmiöinä on käytetty monia sairauteen liitettyjä ominaisuuksia ilman että niiden soveltuvuutta ilmiöiksi on erikseen tutkittu. Endofenotyyppiä etsimällä voidaan löytää myös uutta tietoa depression syntyyn johtavista biologisista muutoksista esimerkiksi aivojen rakenteesta ja toiminnasta. Endofenotyyppien avulla potilaat voidaan myös jaotella diagnosiryhmän sisällä yhtenäisempiin alaryhmiin. On ajateltu, että välimuotoisten ilmiöiden mukaan ryhmitellyt potilaita yhdistävät paitsi samat sairaudelle altistavat geenit, myös sairauden syntyyn vaikuttavat biologiset muutokset aivoissa. Tätä tietoa hyödyntämällä voidaan endofenotyyppien avulla selvittää, mikä hoitolinja soveltuu parhaiten kullekin depression alaryhmälle ja siten endofenotyyppien käsitettä voitaisiin käyttää myös sairauden hoidossa. ■

Anhedoniaan eli kyvyttömyyteen tuntea nautintoa liittyy suurempi geneettinen riski sairastua masennukseen

PIA SORONEN, FT, LK, vierailtava tutkija

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL), kansantautien genetiikan yksikkö

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

Summary

Endophenotypes of severe depression

Patients with the same diagnosis may present a highly different symptom picture. The concept of endophenotype has been created to facilitate the assessment of factors underlying psychiatric diseases. The concept allows the reduction of heterogeneous categories of psychiatric diagnoses into less complicated components so that use is made of e.g. neuroanatomy, neurocognitive tests, biochemical factors or neuropsychology. Possible endophenotypes of severe depression include neurocognitive parameters associated with learning and memory, hippocampal volume as well as neuroticism, for example.

KIRJALLISUUTTA

1. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1765–81.
2. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006;60:84–92.
3. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552–62.
4. Wong ML, Dong C, Andreev V, Arcos-Burgos M, Licinio J. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors. *Mol Psychiatry* 2012;17:624–33.
5. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–45.
6. Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973;122:15–30.
7. Glahn DC, Curran JE, Winkler AM, ym. High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biol Psychiatry* 2012;71:6–14.
8. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:269–95.
9. Soronen P, Mantere O, Melartin T, ym. *P2RX7* gene is associated consistently with mood disorders and predicts clinical outcome in three clinical cohorts. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:435–47.
10. Mantere O, Soronen P, Uher R, ym. Neuroticism mediates the effect of *P2RX7* on outcomes of mood disorders. *Depress Anxiety* 2012;29:816–23.
11. Nathan PJ, Stough C. Inspection time: a neuropsychophysiological test for measuring the functional integrity of the cholinergic system. *Med Hypotheses* 2001;57:759–60.
12. Anttila M, Kieseppä T, Partonen T, Lönnqvist J, Tuulio-Henriksson A. The effect of processing speed on cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychopathology* 2011;44:40–5.
13. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008;13:993–1000.
14. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:417–26.
15. Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, ym. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. *Mol Psychiatry* 2010;15:260–71.
16. Frodl T, Schule C, Schmitt G, ym. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:410–6.
17. Carballedo A, Morris D, Zill P, ym. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and early life adversity affect hippocampal volume. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162:183–90.
18. Peterson BS, Weissman MM. A brain-based endophenotype for major depressive disorder. *Annu Rev Med* 2011;62:461–74.
19. Hasler G, Northoff G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. *Mol Psychiatry* 2011;16:604–19.
20. Mannie ZN, Harmer CJ, Cowen PJ, Norbury R. A functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in young people at increased familial risk of depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:471–7.
21. McCabe C, Woffindale C, Harmer CJ, Cowen PJ. Neural processing of reward and punishment in young people at increased familial risk of depression. *Biol Psychiatry* 2012;72:588–94.
22. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, ym. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2012;18:497–511.