

Viekö molekyylogeneettinen tutkimus kohti tarkempaa diagnostiikkaa?

Psykiatristen häiriöiden keskinäinen genetiikka

Psykiatrian alalla velloo keskustelu siitä, kuinka psyyken häiriötiloja ja sairauksia pitäisi käsitteellistää. Viimeksi sananvaihto ylti myrskyksi keväällä 2013, kun American Psychiatric Association (APA) julkaisi DSM-luokituksen uuden version. Suurista toiveista huolimatta diagnostinen runko pysyi uudistuneessa järjestelmässä pääpiirteissään entisellään (1). Täten neurobiologisen tutkimuksen aiemmat läpimurrot tai biomarkkereiden etsintä eivät vielä ole pystyneet johdattamaan uuteen, entistä tarkempaan psykiatristen häiriöiden määrittelyyn (2).

Mutta mitä moderni molekyylogeneettinen tutkimus kertoo psykiatristen häiriöiden keskinäisestä etiologiasta? Kuinka paljon eri sairaudet jakavat perimän alttiutta, ja mikä on kullekin häiriölle omaa ja erityistä?

Psykiatristen häiriöiden koko perimän assosiaatioanalyysit ovat tuoneet tiipittäen tietoa siitä, kuinka perimän variaatiot vaikuttavat häiriöiden etiologiaan. Aineistokokojen suurentuessa tulokset ovat kuitenkin tarkentuneet ja esimerkiksi skitsofrenian osalta tunnetaan nykyään useita sairauteen assosioituvia geenivariantteja (3).

Kansainvälisen psykiatrisen genomikon-sortion (PGC) koordinoima tutkimus selvitti, onko eri psykiatrisille häiriöille löydettävissä yhteisiä geneettisiä alttiustekijöitä (4). Tutkimuksessa yhdistettiin aiemmin erikseen tutkittuja ja julkaistuja aineistoja, ja se kattoi yhteensä noin 28 000 verrokkaa ja 33 000 tutkittavaa, joista noin 9 400 sairasti skitsofreniaa, 9 200 masennusta, 7 000 kaksisuuntaista mielialahäiriötä, 2 800 ADHD:ta ja 4 900 autisismikirjon häiriötä.

Meta-analyysissä seulottiin yli miljoona perimän variaatiota. Perimänlaajuisesti merkittävän signaalin antoi ainoastaan neljä varianttia, joista kaksi sijaitsi kalsiumkanavaproteiineja koodaavien geenien lähellä. Aiemmissa skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön koko perimän haravoinnissa tunnistetuista variaatioista noin puolet assosioitui myös muihin tutkittuihin häiriöihin, vaikka perimänlaajuista merkittävyyttä ei näillä aineistoilla saavutettukaan.

Lupaavia assosiaatioita samanaikaisesti tarkastelevassa polkuanalyysissä todettiin signaalien merkittävä rikastuminen kalsiumkanava-geenien alueille. Hauskana yhteensattumana samana vuonna 2013 palkittiin Nobelilla solujen vesikkelikuljetusjärjestelmien perustaa selvittäneet Randy W. Schekman, James E. Rothman ja Thomas C. Südhof, joista erityisesti professori Südhof on työssään valottanut kalsiumionien merkitystä hermovälittäjäaineiden vapautumisessa (5). Moderni geneettinen tutkimus näyttäisi siten tukevan vanhaa ajatusta siitä, että vakavat mielenterveyden häiriöt – erityisesti skitsofrenia ja kaksisuuntaisen mielialahäiriö – ovat neurotransmission säätelyn häiriötä (vaikkakin se, kuinka häiriöt solu- ja hermoverkkotasolla syntyvät ja kuinka ne puhkeavat kehityksen eri vaiheiden myötä, on edelleen pääosin selvittämättä).

Lancetissa julkaistun tutkimuksen aineistoon pohjautuvassa jatkotyössä määritettiin geenivarianttien muodostama niin sanottu polygeeninen riski eri häiriöille (6). Tämä las-kennallinen, koko perimän kartoitukseen perustuva riski vaihteli 17:stä 28 %:iin ja oli siten huomattavasti pienempi kuin kaksos- tai per-

hetutkimuksissa on aiemmin havaittu. Esimerkiksi skitsofrenian periytyvyys on kaksostutkimusten perusteella noin 81 %, kun polygeeninen riski skitsofrenialle oli tässä tutkimuksessa vain 23 %. Täten merkittävä osa psykiatristen häiriöiden perimän riskitekijöistä on vielä selvittämättä.

Arvojen välinen kuilu voi johtua useasta eritekijästä. Laajoissa psykiatristen häiriöiden perimän assosiaatiotutkimuksissa ei yleensä huomioida ympäristön vaikutusta. Kaksoiset sen sijaan jakavat keskenään suurelta osin varhaista kasvuympäristöään, mikä vähentää kaksosaineistojen monimuotoisuutta geeniympäristövuorovaikutusten suhteen. Sairastumisriskiin voivat vaikuttaa myös sellaiset suhteellisen harvinaiset geenimuodot, joita ei pystytä luotettavasti tunnistamaan tavanomaisesti käytetyillä analyysimenetelmillä (7). On myös muistettava, että käytetyissä tilastollisissa mallinuksissa ei ole huomioitu perimän eritekijöiden välisiä yhteisvaikutuksia. Kuitenkin on mahdollista ja jopa todennäköistä, että yksittäin esiintyvien, vain vähän riskiä lisäävien varianttien vaikutus voi potensoitua toisten riskivarianttien myötä.

Näistä puutteista huolimatta tutkimuksessa haluttiin tarkastella polygeeniseen riskiin perustuvaa geneettistä korrelaatiota eri häiriöiden välillä. Korrelaatio oli suurin skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön välillä, 0,68. Myös jälkimmäisen ja masennuksen polygeeninen riskikorrelaatio oli melko suuri (0,47) ja vastaava luku skitsofrenian ja masennuksen välillä oli 0,43. Sen sijaan esimerkiksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja ADHD:n välillä ei havaittu merkittävää korrelaatiota, vaikka osa sairauksiin liittyvistä oireista voikin muistuttaa toisiaan.

Tulokset osoittavat, että eri psykiatriset häiriöt jakavat geneettisiä riskitekijöitä mutta eivät ole täysin yhteneväisiä eri häiriöissä (8). Jatko-tutkimuksen yhtenä ilmeisenä haasteena on selvittää, millaiset ovat eri häiriöille ja niiden alamuodoille yhteiset ja erilliset molekyyli-mekanismit ja kuinka ympäristö – tai hoito sairauspolun eri vaiheissa – voi niihin vaikuttaa.

Psykiatristen häiriöiden geneettisten riskitekijöiden koko kirjonn tunnistaminen sekä

ymmärrys niiden yhteisvaikutuksista ja vuorovaikutuksesta erilaisten ympäristötekijöiden kanssa avaa uusia ikkunoita psykiatristen häiriöiden diagnostisessa ryhmittelyssä, riskin arvioissa ja hoidossa. Huolellinen potilaan ja läheisten haastatteluun ja kliiniseen tutkimukseen perustuva selvitystyö on kuitenkin edelleen tärkeää yksilön sairastumisriskiä ja hoitoennustetta arvioitaessa. Tässä selvitystyössä on diagnosoimalla määrittäminen käytössä olevin kriteerein eräs yksiselitteinen ja ymmärrettävä tapa käsitteellistää potilaan ongelmaa, vaikka se yksilön tasolla usein jättääkin auki enemmän kysymyksiä, kuin mihin pystyy vastaamaan. ■

KIRJALLISUUTTA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. painos. Arlington: American Psychiatric Association 2013
2. Isometsä E, Paunio T. DSM-5 valmistui viimein. Suom Lääkäril 2013;68:1702.
3. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 2014;511:421–7.
4. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. Lancet 2013;381:1371–9.
5. Südhof TC. Calcium control of neurotransmitter release. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4:a011353.
6. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, ym. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet 2013;45:984–94.
7. Stoll G, Pietiläinen OP, Linder B, ym. Deletion of TOP3β, a component of FMRP-containing mRNPs, contributes to neurodevelopmental disorders. Nat Neurosci 2013;16:1228–37.
8. Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. Genome Med 2014;6:29.



TIINA PAUNIO, psykiatrian professori
Helsingin yliopisto,
HUS ja THL

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia