

Analiza fenotypu na podstawie badań asocjacyjnych całego genomu w zaburzeniach psychicznych

Cross-Disorder Phenotype Group of the Psychiatric GWAS Consortium*

The British Journal of Psychiatry (2009) 195, 97-99

Badania asocjacyjne całego genomu w znacznym stopniu przyczyniły się, w ciągu ostatnich 2 lat do zrozumienia genetycznego podłoża wielu częstych chorób u człowieka. W artykule opisano rozwój tego rodzaju badań w psychiatrii oraz zwrócono uwagę na możliwości lepszego zrozumienia biologicznych uwarunkowań i struktury nozologicznej zaburzeń psychicznych.

Badania asocjacyjne całego genomu obejmują genotypowanie setek spośród tysięcy częstych wariantów DNA – polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphisms, SNPs) – rozpowszechnionych wewnątrz genomu u dużej liczby chorych i podobnej liczby osób porównywanego niewielkim rozpowszechnieniu choroby (grupa kontrolna).¹ W ciągu minionych 2 lat badania tego typu w dużym stopniu przyczyniły się do lepszego poznania wielu często występujących chorób, w tym cukrzycy, chorób serca, zapalnych przewodu pokarmowego, różnych nowotworów i reumatoidalnego zapalenia stawów.² Zidentyfikowano już 30 różnych genów, które wpływają na ryzyko choroby Crohna, co doprowadziło do identyfikowania nowych szlaków biologicznych uczestniczących w patogenezie choroby.³

W artykule przedstawiono rozwój badań asocjacyjnych całego genomu w psychiatrii i zwrócono uwagę na możliwości poszerzenia wiedzy na temat biologicznych uwarunkowań i struktury nozologicznej zaburzeń psychicznych.

Badania asocjacyjne całego genomu w zaburzeniach psychicznych

Chociaż do tej pory opublikowano stosunkowo niewiele wyników, rozpoczęto zakrojone na dużą skalę, wspólne badania w celu uzyskania istotnych danych genetycznych na podstawie badań asocjacyjnych całego genomu, dotyczących zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i schizofrenii. Badania mniej więcej 10 000 osób wykazały silne dowody zależności między podatnością na zaburzenie afektywne dwubiegunowe a wariantami dwóch genów zaangażowanych w czynność kanałów jonowych: *ANK3* (kodującego białko ankyrynę-G) i *CACNA1C* (kodującego podjednostkę alfa-1_C bramkowanego zmianą potencjału [potencjałozależnego] kanału wapniowego typu L).⁴ Analogiczne badanie blisko 20 000 osób dostarczyło silnych dowodów na związek między podatnością na schizofrenię a wariantem *ZNF804A* (rejonu kodującego czynnik transkrypcyjny dla cynku).⁵ Uzyskane ostatnio niezależne dane dostarczają kolejnych dowodów na znaczenie *ANK3* w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i sugerują istnienie co naj-

mniej dwóch odrębnych wariantów podatności w obrębie tego locus.⁶ Chociaż ważne są dalsze badania i powtórzenie uzyskanych wyników, te wstępne wyniki sugerują, że badania większych grup pozwolą zidentyfikować dodatkowe wiarygodne zależności i w ten sposób poszerzą wiedzę na temat białek i szlaków biologicznych mających znaczenie w chorobie.

Psychiatryczne konsorcjum GWAS (PGC)

Jednym z najważniejszych wniosków z przeprowadzonych do tej pory badań jest konieczność wykorzystywania bardzo dużych prób (np. po tysiąc osób z grupy badanej i kontrolnej).⁷ Badacze i sponsorzy uznali, że naukowcy muszą współpracować ze sobą i dzielić się danymi, a nie rywalizować i ograniczać dostęp do danych, dlatego powstają wspólne konsorcja. Największe tego rodzaju konsorcjum psychiatryczne skupia znaczną część zespołów badawczych z całego świata, pracujących nad uzyskaniem danych na podstawie badań asocjacyjnych całego genomu. Jest to Psychiatric Genomewide Association

*International Cross-Disorder Phenotype Group przeprowadza analizę ponad 80 000 próbek w celu lepszego zrozumienia biologicznych uwarunkowań i nozologii poważnych zaburzeń psychicznych.

Konflikt interesów: brak

Nick Craddock, PhD, FRCPsych, Department of Psychological Medicine, School of Medicine, Cardiff University, UK; Kenneth Kendler, MD, Michael Neale, PhD, Virginia Institute of Psychiatric and Behavioral Genetics, and Departments of Psychiatry, and Human and Molecular Genetics, Medical College of Virginia/Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, USA; John Nurnberger, MD, PhD, Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA; Shaun Purcell, PhD, Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, and Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA; Marcella Rietschel, MD, Department of Genetic Epidemiology in Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany; Roy Perlis, MD, Bipolar Clinical and Research Program, and Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; Susan L. Santangelo, ScD, Harvard Medical School, Department of Psychiatry and Harvard School of Public Health, Department of Epidemiology, and Massachusetts General Hospital, Center for Human Genetic Research, Boston, Massachusetts, USA; Thomas Schulze, MD, Department of Genetic Epidemiology in Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany, and Unit on the Genetic Basis of Mood and Anxiety Disorders, NIMH, NIH, DHHS, Bethesda, Maryland, USA; Jordan W. Smoller, MD, PhD, Department of Psychiatry, Harvard Medical School, and Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, and Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; Anita Thapar, PhD, FRCPsych, Department of Psychological Medicine, School of Medicine, Cardiff University, UK Correspondence: Professor Nick Craddock, Department of Psychological Medicine and Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK. e-mail: craddockn@cardiff.ac.uk

Study Consortium (PGC: <http://pgc.unc.edu>). Do zaburzeń analizowanych obecnie w ramach PGC należą: zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), autyzm, zaburzenie dwubiegunowe, duża depresja i schizofrenia. Spodziewano się, że w 2009 roku PGC obejmie ponad 80 000 osób, u każdej z nich po około 500 000 genotypów SNPs. PGC służy koordynowaniu i ułatwianiu przeprowadzania zakrojonych na dużą skalę wspólnych analiz, przy uwzględnieniu a) tradycyjnych kategorii zaburzeń, b) innych niż tradycyjne analiz przekraczających kategorie diagnostyczne. Ten drugi cel jest przedmiotem prezentowanego artykułu.

Znaczenie fenotypu

Znaczenie definicji fenotypu i selekcji wyników badań asocjacyjnych całego genomu uderzająco obrazują badania nad cukrzycą typu 2, w których na podstawie wspólnej metaanalizy wykazano, że gen FTO był silnie związany z chorobą.⁸ Zależności między chorobą a genem FTO zupełnie nie stwierdzano w jednej z trzech grup ocenianych w ramach tej metaanalizy, chociaż była ona bardzo istotna w jednej z pozostałych podobnej wielkości grup. Różnica była spowodowana różnorodnością fenotypową: w grupie, w której nie stwierdzono żadnej zależności, nie uwzględniano chorych cierpiących jednocześnie na otyłość. W grupie, w której zaobserwowano silną zależność, nie stosowano takiego kryterium wyłączenia. Dalsze badania wykazały, że gen FTO wpływa na ryzyko cukrzycy za pośrednictwem wpływu na masę ciała.⁹ Stanowi to przykład, że zmienność fenotypowa może mieć podstawowe znaczenie dla możliwości identyfikowania wariantów podatności. Co więcej, uwzględnianie zmienności fenotypowej w różnych grupach może dostarczyć podstawowych informacji na temat sposobu działania locus podatności.

Scenariusze psychiatryczne, które mogłyby dostarczyć wyników podobnych jak w przypadku badań nad związkiem między cukrzycą a otyłością, mogą polegać na występowaniu lub niewystępowaniu wyraźnych objawów psychotycznych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, czy obecności nasilonego lęku w nawracającej depresji.

Genetyczna analiza fenotypów psychiatrycznych

A co z fenotypami psychiatrycznymi? Rozpoznanie psychiatryczne mogą być uważane za „słaby punkt nowoczesnego badania”,¹⁰ ponieważ są zdefiniowane wyłącznie przez opisowe, przeważnie behawioralne, kryteria. Chociaż rozpoznania oparte na tych definicjach fenotypowych charakteryzują się

dużym stopniem dziedziczności i dlatego stanowią trafny i czuły punkt wyjścia badań genetycznych, przeważnie nie ma wątpliwości co do tego, że najprzystatniejsze kategorie biologiczne lub definicje i parametry wymiarowe pozostają nieznanne. Uderzająco wysoki stopień współwystępowania różnych rozpoznań u tej samej osoby (współchorobowość) prawie na pewno odzwierciedla znaczne nakładanie się podstawowego biologicznego podłoża aktualnie zdefiniowanych zespołów. Na przykład pięć fenotypów psychiatrycznych reprezentowanych w PCG prawdopodobnie nie identyfikuje całkowicie odrębnych jednostek chorobowych. Genetyczna podatność na różne zaburzenia może nakładać się. Za takim punktem widzenia przemawia: a) nakładanie się objawów klinicznych/pozycji w ramach kilku fenotypów; b) współwystępowanie wielu rozpoznań u tych samych osób;¹¹ c) spostrzeżenie dotyczące występowania takich samych strukturalnych wariantów genetycznych w skojarzeniu z różnymi fenotypami. Na przykład delecja chromosomu 22q11 była związana z autyzmem wczesnodziecięcym i ADHD, a także zaburzeniami nastroju i zaburzeniami psychotycznymi u osób w wieku dorosłym.¹²

Genetyka molekularna nie pozwoliła na skonstruowanie prostej, opartej na kryteriach genetycznych klasyfikacji zaburzeń psychicznych (podobnie jak w przypadku innych częstych, występujących rodzinnie chorób).¹³ Koncepcja, że jest jeden gen odpowiedzialny za jedno lub więcej zaburzeń psychicznych jest niewłaściwa i nieprzydatna. Należy raczej przypuszczać, że związek między fenotypem a fenotypem ma charakter złożony i obejmuje wiele genów oraz czynników środowiskowych, modyfikowanych przez losową zmienność. Niemniej jednak można spodziewać się, że wyniki badań prowadzonych metodami genetyki molekularnej pomogą ustalić związek między swoistymi szlakami/układami biologicznymi oraz szeroko rozumianymi prawidłowościami lub dziedzinami psychopatologii.¹⁴ Wyciąganie takich wniosków z badań genetycznych stało się już możliwe dzięki prowadzeniu badań asocjacyjnych całego genomu w innych dziedzinach medycyny, w których wykazano nieprzewidywane zależności biologiczne między różnymi chorobami autoimmunologicznymi.¹⁵ Autorzy przypuszczają, że wyniki badań genetycznych nie nałożą się dokładnie na aktualne kategorie diagnostyczne, a zależności genetyczne mogą prowadzić do wyodrębnienia bardziej przydatnych i trafnych jednostek nozologicznych. Dążąc do tego, w ramach PGC powołano grupę pod nazwą Cross-Disorder Phenotype Group, mającą za zadanie koordynowanie, opracowywanie i tworzenie różnych typów do analizy wewnątrz i „w poprzek” prób obejmujących różne fenotypy.

Istotne mogą być typy analizy

Krótko zostaną tutaj omówione różne podejścia analityczne, które mogą prowadzić do zrozumienia zależności między genotypem a fenotypem w zakresie „cech psychiatrycznych”¹⁶ (patrz: Aneks). Obejmują one podejścia ukierunkowane na odkrywanie nowych, istotnych z patologicznego punktu widzenia wariantów genetycznych, a także charakteryzowanie spektrum fenotypowego związanego z wieloma wariantami genetycznymi.

Po pierwsze, można zbadać, czy poszczególne warianty genetyczne zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń z wielu kategorii diagnostycznych. Mogą na przykład istnieć geny wpływające na ryzyko wystąpienia jednocześnie schizofrenii i autyzmu, schizofrenii i zaburzeń dwubiegunowych lub zaburzeń dwubiegunowych i nawracającej depresji. Po drugie, można próbować zidentyfikować geny zwiększające ryzyko rozwoju psychozy, depresyjnego nastroju lub niektórych innych objawów psychopatologicznych, niezależnie od zespołu, w ramach którego występują. Po trzecie, można zbadać efekty modyfikujące przebieg choroby. Na przykład, mogą istnieć geny, które nie wpływają na ryzyko schizofrenii rozumianej jako kategoria diagnostyczna, ale u osoby z rozpoznaniem schizofrenii zmieniają prawdopodobieństwo wystąpienia omamów słuchowych lub wczesnego początku choroby.¹⁷ Po czwarte, zamiast wychodzenia od fenotypów i podążania w kierunku genotypu, można kolejność odwrócić.^{16,18} Można zacząć od pojedynczego genu lub genotypu i przeanalizować jego profil fenotypowy. Po piąte, można wykorzystać jedno z zaawansowanych narzędzi statystycznych w celu określenia nowych jednostek diagnostycznych (niezależnie od tego, czy mają one charakter kategorii czy wymiarów), które „miałyby więcej sensu” z perspektywy genetycznej. Po szóste, zamiast koncentrować się na pojedynczych wariantach genetycznych, można byłoby rozważyć szeroki zakres polimorfizmów (być może dziesiątki tysięcy) i wykonać ogólne sumaryczne parametry do oceny ich ogólnego wpływu na podatność fenotypową, w celu próby zdefiniowania „sygnatur” wariantów genetycznych; wzorców, które można by było porównywać między różnymi fenotypami. Podejście to, które okazałoby się szczególnie przydatne, przy założeniu, że fenotypy psychiatryczne są w dużym stopniu poligeniczne (tzn. wiele genów ryzyka, każdy wpływający na to ryzyko w niewielkim stopniu), zostało ostatnio wykorzystane do udo- wodnienia znacznego nakładania się uwarunkowanego poligenicznie podłoża schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej.¹⁹

Takie zakrojone na dużą skalę podejścia analityczne nie były wykorzystywane wcze-

śniej, dlatego ważnym zadaniem Cross-Disorder Phenotype Group będzie opracowanie i potwierdzenie metodologii i opisanie standardów takich analiz. Takie ogólne ramy umożliwią analizę dodatkowych fenotypów psychiatrycznych, jeżeli staną się dostępne dla PGC.

Dalsze wyzwania

Podczas przeprowadzania opisanych wcześniej typów analiz trzeba oczywiście pokonać pewne wyzwania (patrz: Aneks). Oczywiście, chociaż kluczowym, problemem logistycznym jest zapewnienie porównywalności danych wykorzystywanych w ramach zbierania prób złożonych z różnych elementów. Jeżeli jest to możliwe, analizy powinny uwzględnić nieuniknioną zmienność w pomiarach klinicznych. Do ważnych zastrzeżeń statystycznych należy efektywne wykorzystywanie prób zawierających niepełne dane i branie pod uwagę wielu badań. Wymaga to charakterystycznego się dużą czułością schematu analitycznego w celu ograniczenia liczby koniecznych badań, oraz odpowiedniej kontroli wyników fałszywie dodatnich, które można łatwo uzyskać po przeprowadzeniu wielu badań. Niewątpliwie wszystkie analizy badawcze wymagają niezależnego powtórzenia dodatnich wyników.

Podsumowanie

Zaangażowanie dużych ilości czasu i pieniędzy w badania asocjacyjne całego genomu w zaburzeniach psychicznych może przyczynić się do zidentyfikowania szlaków uczestniczących w patogenie chorób i pomóc psychiatrii w zbliżeniu się do diagnostyki i leczenia opartych na lepszym zrozumieniu patogeny. Będzie to niosło ze sobą ogromne korzyści dla pacjentów.

Podziękowania

PCG Cross-Disorder Phenotype Group jest wdzięczna wszystkim członkom PCG oraz wszystkim osobom, które uczestniczyły w badaniu, udzielały pomocy lub wspierały je finansowo.

Aneks

Typy analiz stosowane w celu określenia zależności między genotypem a fenotypem

Przyjęto, że pojęcie fenotypu odnosi się do mierzalnych cech klinicznych poszczególnych osobników i można je rozważać na różnych poziomach (np. zabu-

żenia, zespołu, czynników lub domen psychopatologicznych, albo poszczególnych objawów). Natomiast genotyp oznacza mierzalną zmienność genetyczną, którą również można rozpatrywać na kilku poziomach (np. poszczególny allel, poszczególny polimorfizm (SNP), gen, rodzina genów, szlak biologiczny lub inny duży zestaw polimorfizmów (w tym „sygnatura” wielogenowa). Można: a) rozpocząć od fenotypu (fenotypów) i szukać związanego z nim genotypu (genotypów) (podejście tradycyjne); b) rozpocząć od genotypu (genotypów) i szukać skorelowanego z nim fenotypu (fenotypów) („odwrotne fenotypowanie” lub podejście polegające na „rafinowaniu fenotypu”); c) uwzględnić wszystkie dane dotyczące fenotypów i genotypów, a następnie poszukiwać korelacji między genotypem a fenotypem (podejście, w którym przyjmuje się minimalne wcześniejsze założenia dotyczące nozologii i patogeny).

Fenotyp → genotyp

- Szukanie podatności na podstawie tradycyjnych kategorii diagnostycznych (wykorzystywanie kombinacji zaburzeń w porównaniu z grupą kontrolną).
- Szukanie podatności na określone grupy objawów psychopatologicznych (wykorzystywanie osób z określonymi objawami klinicznymi w porównaniu z grupą kontrolną).
- Szukanie genów determinujących określone objawy kliniczne (wykorzystywanie osób z określonymi objawami klinicznymi w porównaniu z osobami bez tych objawów).
- Szukanie wzorców (lub „sygnatur”) dużej liczby sprzężonych SNP które można porównywać w ramach określonych grup lub rozpoznają.

Genotyp → fenotyp

Identyfikowanie zakresu fenotypowego związanego ze konkretnym ocenianym genotypem.

Genotyp ↔ fenotyp

Szukanie wzorców korelacji danych przy minimalnych wcześniejszych założeniach (np. szukanie nowych uzasadnionych z genetycznego punktu widzenia kategorii diagnostycznych).

From the British Journal of Psychiatry (2009) 196, 97–99. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2010 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008;322:881–8.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008;118:1590–605.

- Mathew CG. New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat Rev Genet* 2008;9:9–14.
- Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008; 40: 1056–8.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008; 40: 1053–5.
- Schulze TG, Detera-Wadleigh SD, Akula N, Gupta A, Kassem L, Steele J, et al. Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; Dec 16 (Epub ahead of print).
- The Psychiatric GWAS Consortium Steering Committee. A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 10–7.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316: 1336–41.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–94.
- Angst J. Psychiatric diagnoses: the weak component of modern research. *World Psychiatry* 2007; 6: 94–5.
- Rzhetsky A, Wajngurt D, Park N, Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11694–9.
- Kates WR, Antshel KM, Fremont WP, Shprintzen RJ, Strunge LA, Burnette CP, et al. Comparing phenotypes in patients with idiopathic autism to patients with velocardiofacial syndrome (22q11 DS) with and without autism. *Am J Med Genet A* 2007; 143A (22): 2642–50.
- Kendler KS. Reflections on the relationship between psychiatric genetics and psychiatric nosology. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1138–46.
- Craddock N, Owen MJ. Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 2007; 6: 84–91.
- Lettre G, Rioux JD. Autoimmune diseases: insights from genome-wide association studies. *Hum Mol Genet* 2008; 17: R116–21.
- Schulze TG, McMahon FJ. Defining the phenotype in human genetic studies: forward genetics and reverse phenotyping. *Hum Hered* 2004; 58: 131–8.
- Fanous AH, Kendler KS. Genetic heterogeneity, modifier genes, and quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for a framework. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 6–13.
- Craddock N, Jones L, Jones IR, Kirov G, Green EK, Grozeva D, et al. Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. *Mol Psychiatry* 2008; Epub ahead of print: doi: 10.1038/mp.2008.66.
- International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia that overlaps with bipolar disorder. *Nature* in press.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Marek Sanak
Kierownik Zakładu Biologii
Molekularnej i Genetyki Klinicznej
II Katedra Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

W artykule redakcyjnym opublikowanym w ubiegłym roku w *British Journal of Psychiatry*, Konsorcjum powołane do badania asocjacji genetycznych całego genomu w psychiatrii prezentuje plan naukowy swojego projektu. Powstała w 2007 roku międzynarodowa grupa badawcza, kierowana przez psychiatrów i genetyków z Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych i Niemiec, przyjęła za cel molekularne badanie genetyczne jak największych grup chorych na autyzm, zaburzenia afektywne i schizofrenię. Taki projekt nie jest w swoim założeniu nowatorski, bowiem badania asocjacji genetycznych całego genomu prowadzone są już od kilku lat, szczególnie w zakresie częstych schorzeń internistycznych, jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, astma i rak płuc. Klasyczny schemat takiego badania to zebranie materiału genetycznego od chorych i od osób zdrowych, których parametry demograficzne (płeć, wiek, pochodzenie etniczne) są zbliżone. Następnie wykonuje się wiele oznaczeń polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism, SNP), dobierając je w taki sposób, aby: 1) warianty – najczęściej dwa – były dostatecznie częste dla uzyskania informatywnych wyników, 2) ich miejsca na chromosomach były rozmieszczone równomiernie w odległościach nieprzekraczających kilku milionów par nukleotydów. Oczekiwany wynik badania to wykazanie innej częstości wariantu nukleotydowego u chorych niż u zdrowych. Taka różnica częstości musi spełnić bardzo wygórowane kryterium statystyczne. Powinna się zdarzyć przypadkowo rzadziej niż raz na milion porównań. Wskazanie miejsca genomu mającego asocjacje z chorobą otwiera możliwość ustalenia, który z genów znajdujących się w tym regionie chromosomu może przez zmianę swo-

jej sekwencji przyczynić się do rozwoju choroby. W astmie jest to gen dla podjednostki receptora wiążącego immunoglobulinę E, w raku płuca – jeden z receptorów nikotynowych. Badania asocjacyjne są podatne na błędy wynikające ze struktury badanych grup. Znany z podręczników genetyki przykład ilustrujący taki błąd to asocjacja między umiejętnością jedzenia pałeczkami a antygenem zgodności tkankowej, opisana w Kalifornii. Nie ma ona żadnego sensu etiologicznego, jest bowiem spowodowana domieszką populacji azjatyckiej różniącej się częstościami tych antygenów.

Kierujący Konsorcjum zdają sobie sprawę z tych przeszkód. Dotyczą one nie tylko jednolitych kryteriów stawianego rozpoznania, ale też obiektywnego opisu fenotypu. Problem kryteriów diagnostycznych w psychiatrii ilustruje współbieżne stosowanie przy rozpoznaniu schizofrenii DSM-IV-TR oraz ICD-10. Niezależnie od preferencji ich właściwe wykorzystanie mogło wykluczyć chorobę u sowieckiego dysydenta i potwierdzić u amerykańskiego laureata Nagrody Nobla w dziedzinie ekonomii. Jest jednak wątpliwe, czy wszyscy chorzy na schizofrenię cierpią na taką samą chorobę, bowiem kryteria odnoszą się do objawów niebędących cechami mierzalnymi obiektywnie. Brak swoistych i obiektywnych testów diagnostycznych był zapewne przyczyną bardzo interesującej propozycji kierunku badań, zawartej w omawianym artykule. Skoro nie można obecnie sklasyfikować klinicznych wariantów – fenotypów – chorób psychicznych, to może, dysponując zbiorem wyników badania zmienność genomowej, udałoby się wyznaczyć te warianty genetyczne, które kojarzą się z charakterystycznymi objawami fenotypowymi. Idea ta przypomina modną w latach 80. ubiegłego wieku genetykę odwrotną. Dwadzieścia lat przed opisaniem genomu człowieka genetycy molekularni stawiali niekiedy przed następującym problemem. Odczytywali sekwencje nieznanego wcześniej genu i poszukiwali jego funkcji na podstawie obserwacji zmian towarzyszących mutacjom. W taki

sposób został odkryty gen dla mukowiscydozy, choroby, która mimo prostego modelu dziedziczenia ma fenotyp bogaty w wielonarządowe objawy. Z pomocą odkryciu przyszedł chory, którego jeden z chromosomów utracił gen dla mukowiscydozy wskutek widocznej pod mikroskopem delekcji.

Zakładając, że Konsorcjum będzie finansowane na dotychczasowym poziomie i zbiera 80 000 próbek DNA od chorych i z grup kontrolnych, w każdej z których będzie zbadane 500 000 wariantów SNP, projekt taki ma szansę powodzenia. Może się okazać, że odkrycia genów podatności na choroby psychiczne przyniosą niespodzianki. Gdyby przebadani zostali chorzy, którzy w wyniku epidemii zapalenia mózgu zapadli w śpiączkę (*encephalitis lethargica*), zapewne podatność kształtowałyby geny związane z układem odporności. Konsorcjum w swoim planie badawczym nie wspomina na razie o bardzo istotnym elemencie wpływającym na ryzyko wystąpienia choroby wieloczynnikowej. Choroba odziedziczalna, czyli o większej częstości występowania wśród krewnych chorego, jest wieloczynnikowa, gdy pojawia się wskutek szczególnego zbiegu okoliczności nazywanego oddziaływaniem środowiskowym. Sądząc po oszacowaniu liczby osób, których genom zostanie przebadany, interakcja między genami a środowiskiem też zostanie uwzględniona. Sukces naukowy Konsorcjum spowodowałby, że rozłupnicy (splitters) wygra i w psychiatrii pojawi się wiele nowych jednostek chorobowych, wyróżnionych na podstawie wspólnego mechanizmu genetycznej podatności. Zaletą takiej nowej nozologii może być lepsza predykcja odpowiedzi na leczenie. Dowodów na taką korzyść można poszukać w nowoczesnej onkologii, która klasyfikuje choroby na podstawie obecności charakterystycznej mutacji i umożliwia zastosowanie najsukuczniejszej interwencji farmakologicznej (personalized therapy). Przy okazji, ostatni bastion *ars medici* opartej na doświadczeniu i umiejętności obserwacji zostanie zdobyty, tym razem molekularnie.