

Genetik och neuropsykiatri

Niklas Dahl

prof och överläkare

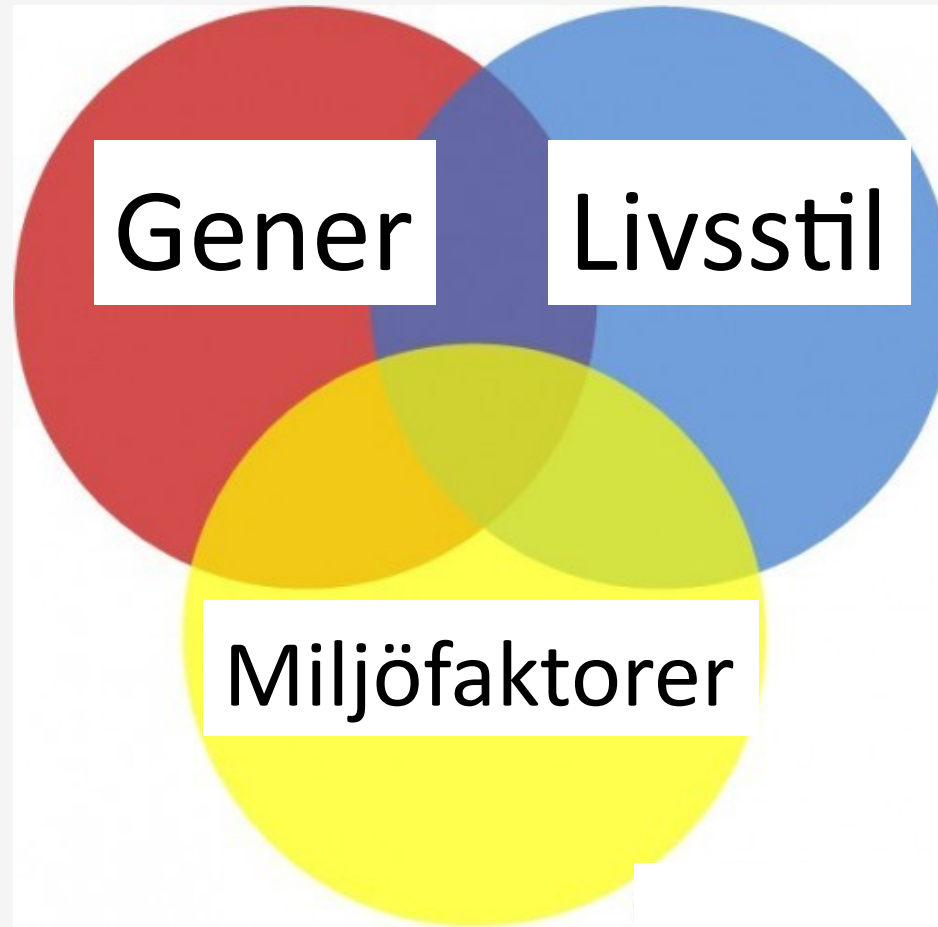
Uppsala Universitet och

Klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala



SciLifeLab

Hur och varför blir vi?



Har genetiska varianter betydelse för en egenskap eller sjukdom?

Monozygota tvillingar,
delar 100% av sin arvs massa.



Tvåäggstvillingar,
delar 50% av sin arvs massa
(som vanliga helsyskon)



**Samsjuklighet hos enäggstvillingar jmf. med tvåäggstvillingar
talar för ärftliga (genetiska) faktorer**

Geners betydelse för variation av en egenskap/ sjukdom mäts i form av *heritabilitet*

**Hög heritabilitet för ett tillstånd
=> gener har stor effekt**

**Ju lägre heritabilitet, ju mindre effekt av
genetiska faktorer**

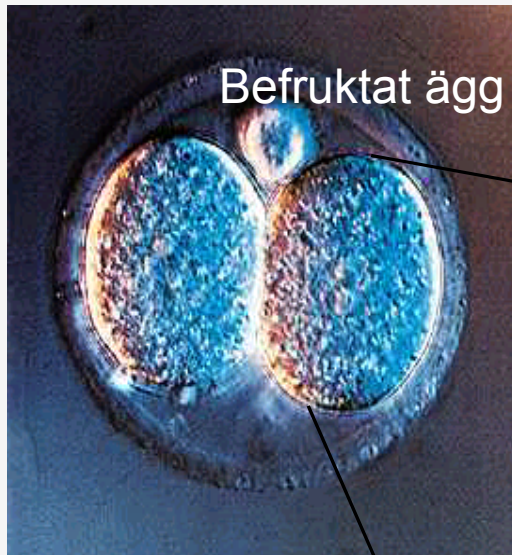
Exempel på diagnoser och grad av heritabilitet

Egenskap/sjukdom (förekomst) Heritabilitet

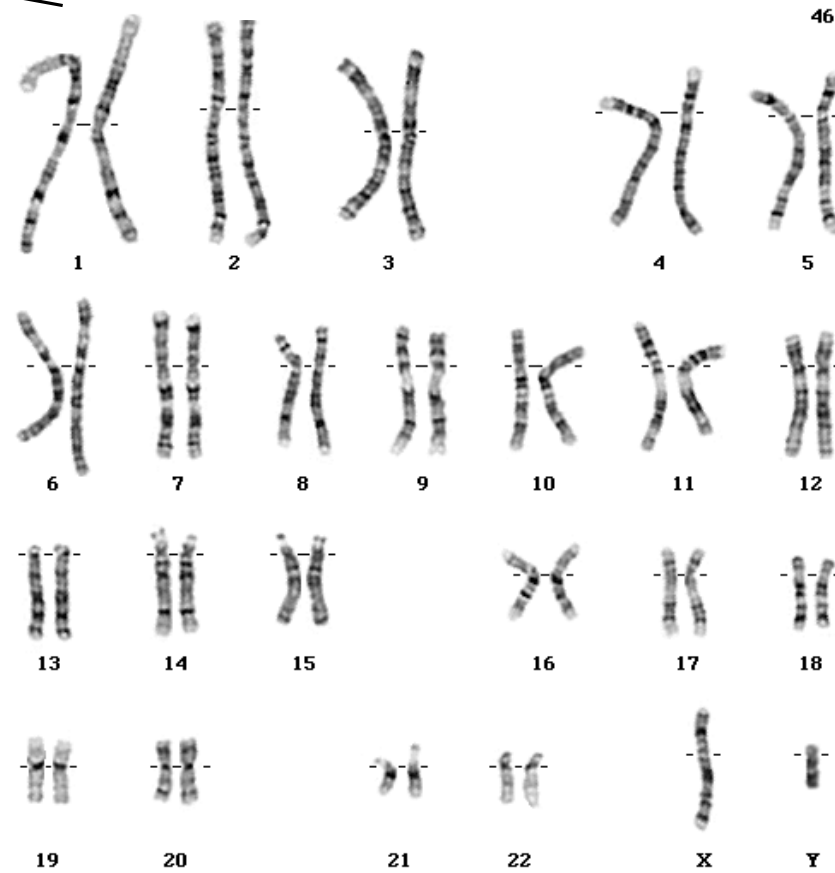
Schizofreni (1%)	70-85%
Bipolar sjd (2%)	60-85%
Major depression (17%)	40%
Autism spectrum dis. (1%)	90%
Anxiety (25%)	40-50%
OCD (1.6%)	60-70%
Tourette sdr (2-3%)	60%
ADHD (10%)	60-80%
Intellectual disability (2%)	80-90%
<u>Diabetes typ 2</u>	<u>25%</u>

Vad är bakgrunden till olika grad av heritabilitet?

Det biologiska arvet (vid konception)

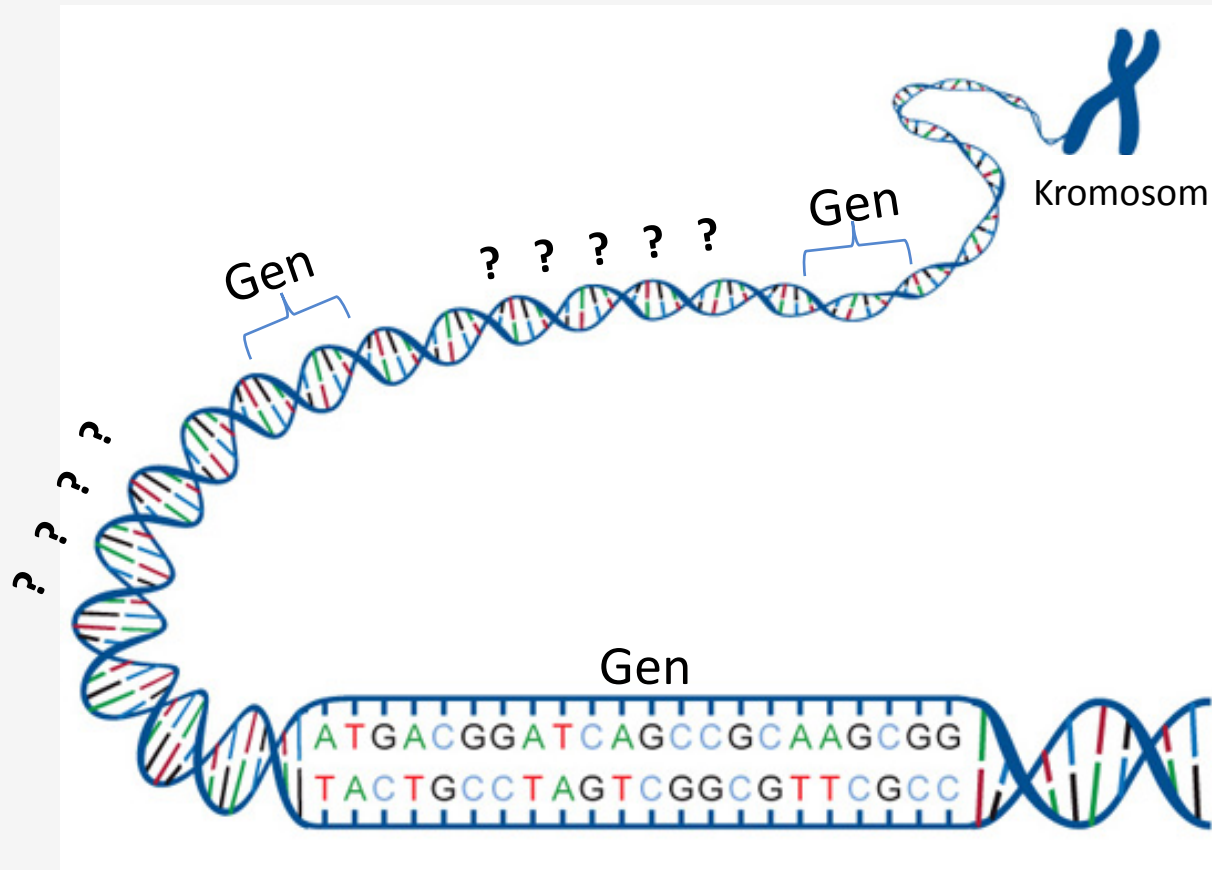


Normal kromosom-
uppsättning sett i ljusmikroskop



En bråkdel av arvsmassan innehåller delar (gener)
som vi idag kan koppla till en funktion.

=> Okänd effekt av variation i motsvarande DNA sekvenser

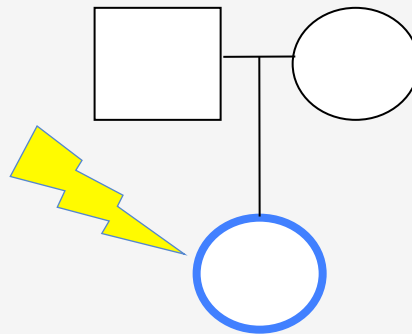


Genetisk variation är omfattande, normalt och biologiskt betydelsefullt

- Människan har 3×10^9 baspar DNA
 - Vi skiljer oss alla genetiskt
 - Den genetiska variationen på basparsnivå mellan två individer är ungefär 0.1% av hela genomet
 - Detta betyder att *tre miljoner baspar är olika*
 - ...ett baspar av 1000
- Vi får **vid konceptionen ca 50 - 100 nya mutationer** som ingen av våra föräldrar bär på
 - Kallas *de novo* mutationer

>10⁷ variationer i DNA per individ
fördelade över arvsmassan
(jmf. med "konsensus sekvens")

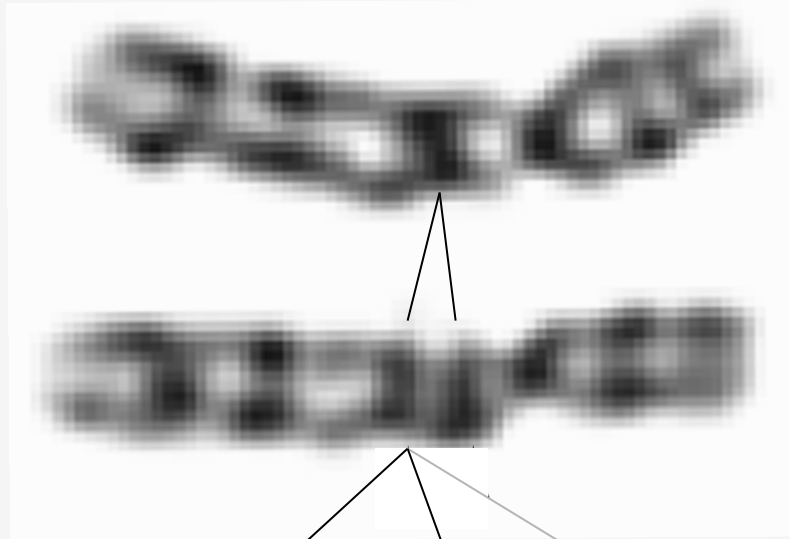
**Tillkomst av 50-100 st nya genvarianter per
individ vid befruktning**



Genetiska varianter – varierar i storlek

Normal variation

Storleksordning (baspar)



10^6

10^3 (DNA array)



A₁

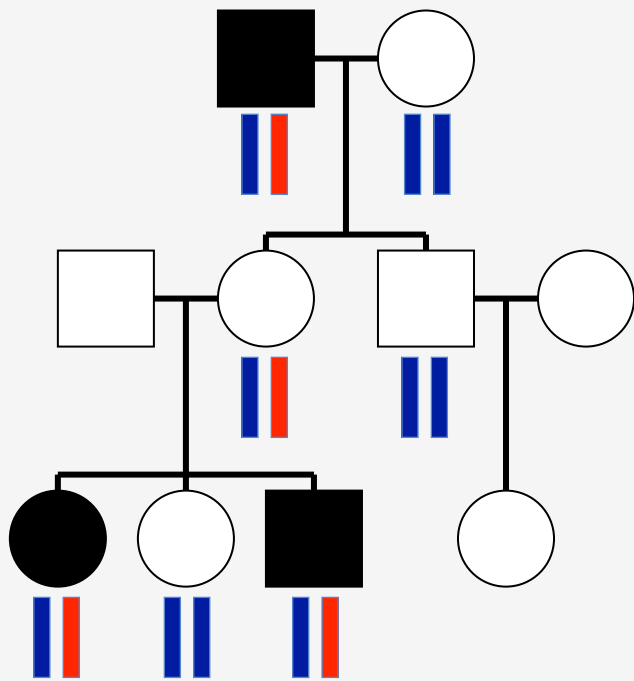
A₂

AGCTTAAG**C**GTCGCGAT**T**AGGGGCATATCC

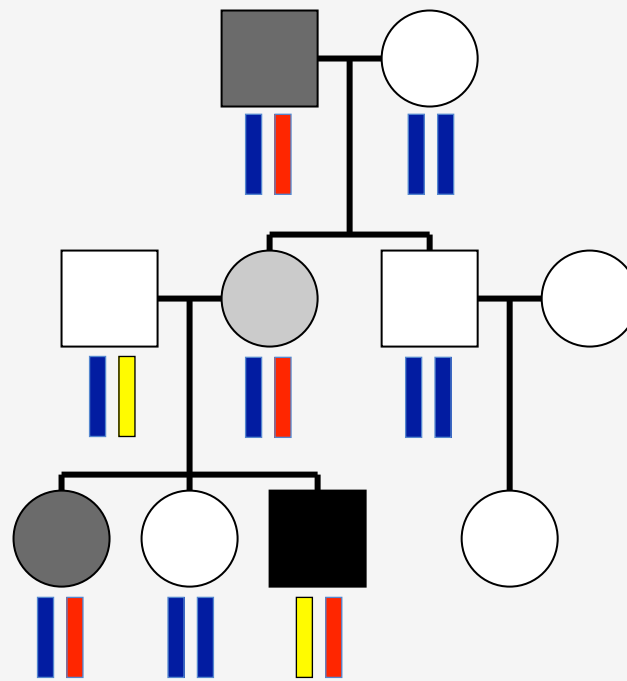
AGCTTAAGAGTCGGCGACAGGGGCATATCC

Enstaka bas

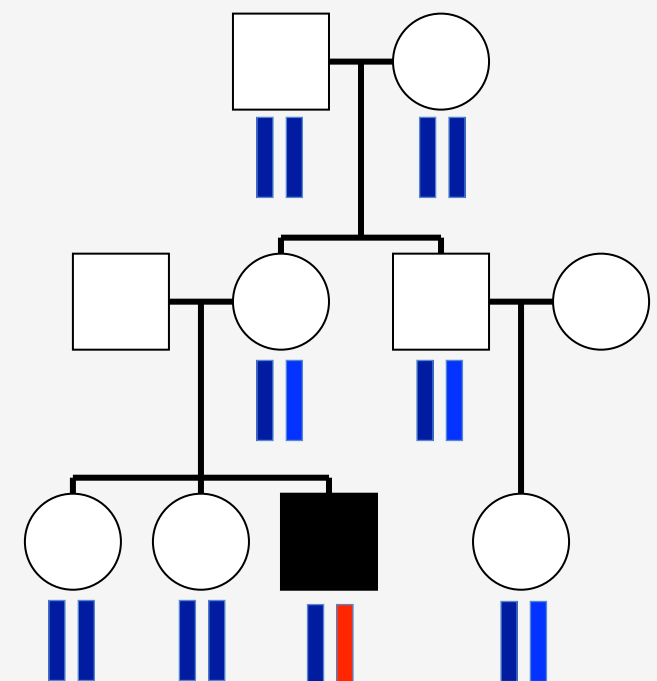
Tidiga hypoteser om geners effekt vi psykiatrisk sjukdom - familjestudier



Monogen nedärvning,
nedsatt penetrans?



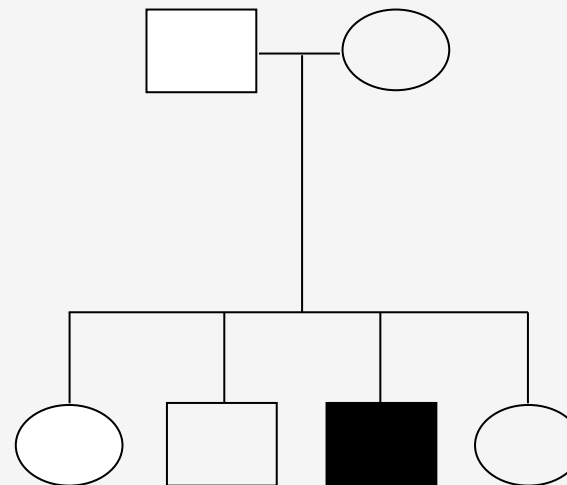
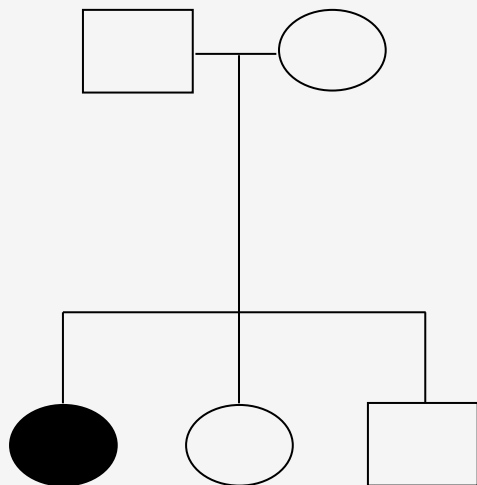
Monogen nedärvning med varierande
kliniskt uttryck. Kombination av
genvarianter som påverkar klinisk bild?



Nymutation?

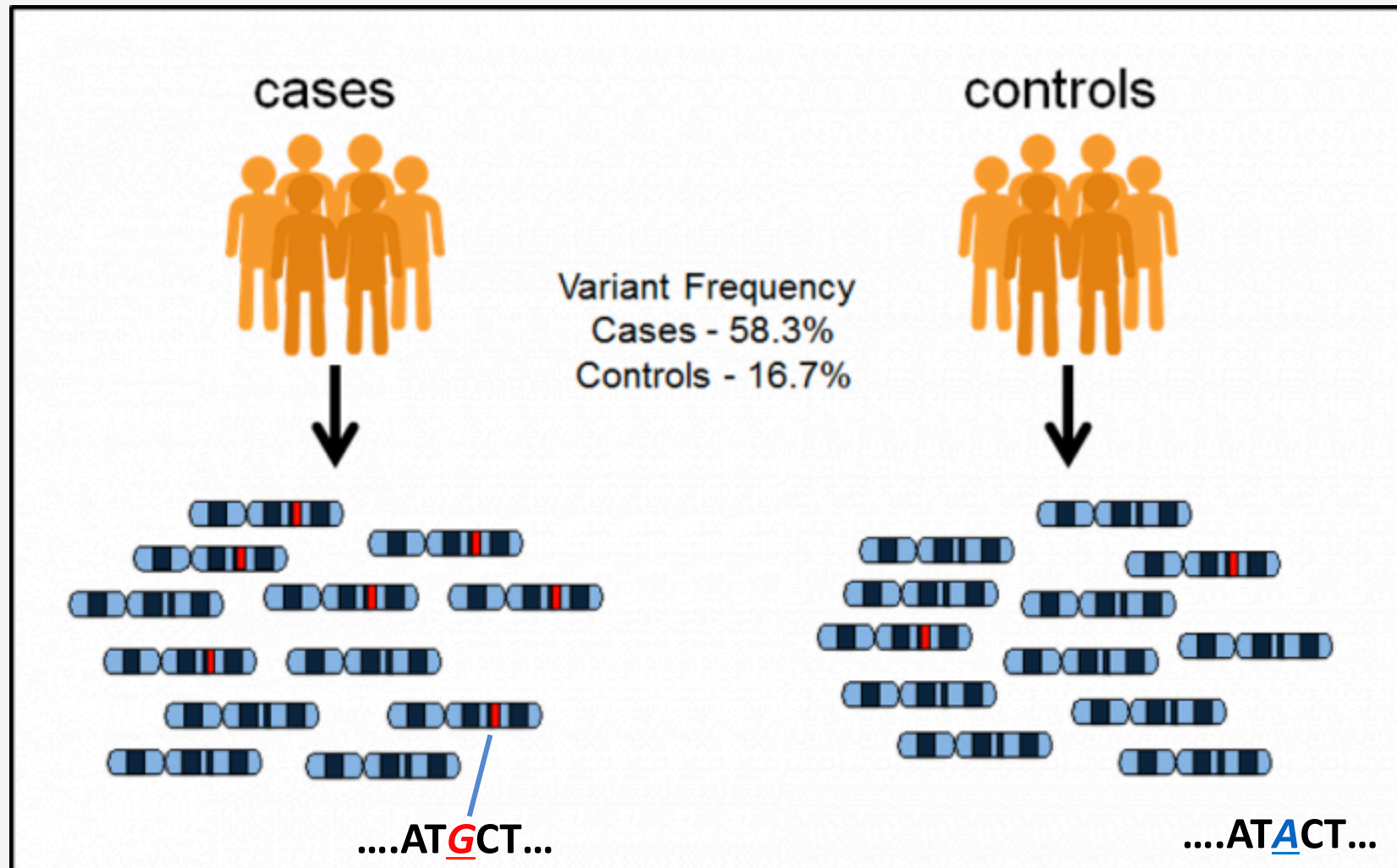


Kan genvarianter från familjära fall förklara även sporadiska fall?

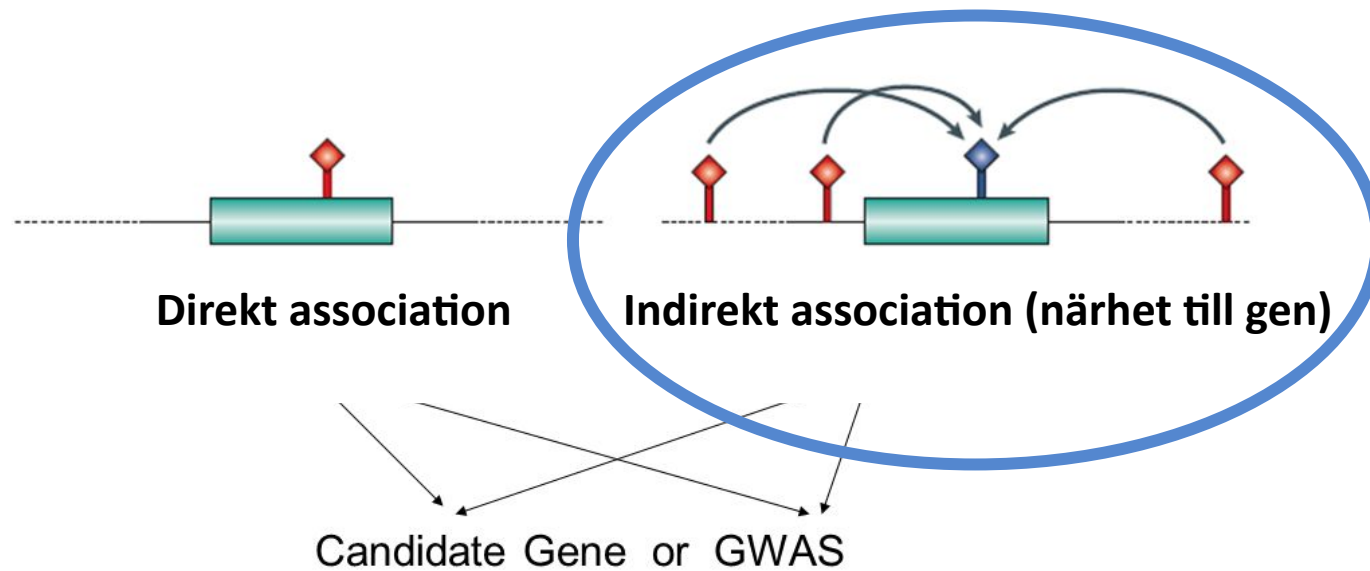


Associationsstudier (GWAS):

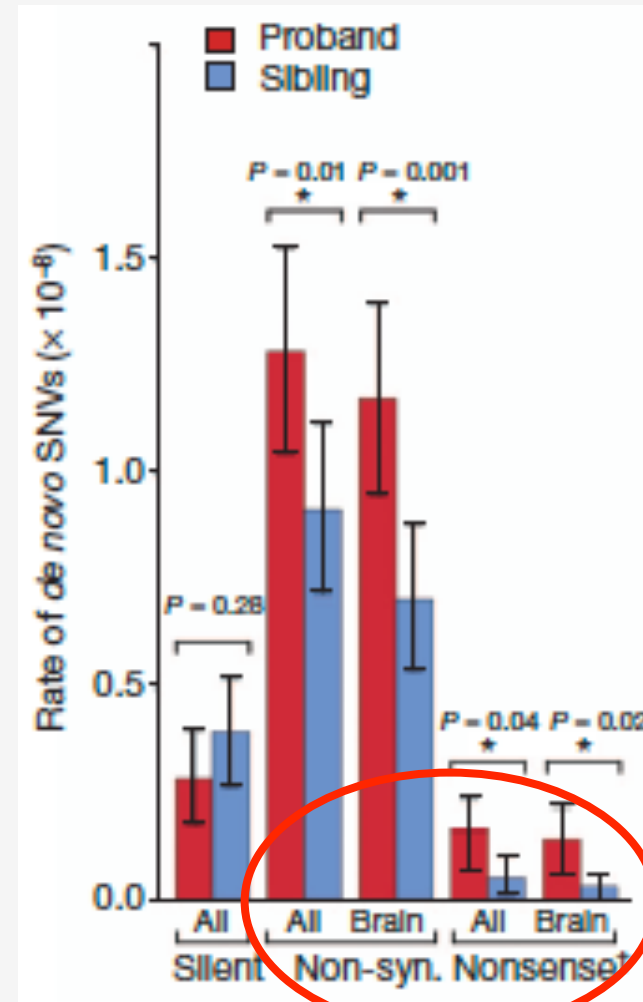
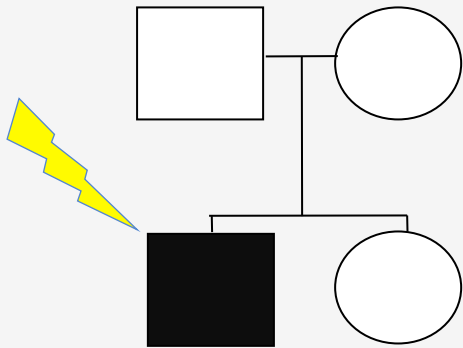
Finns genetiska varianter som är över/under-representerade hos sjuka individer?



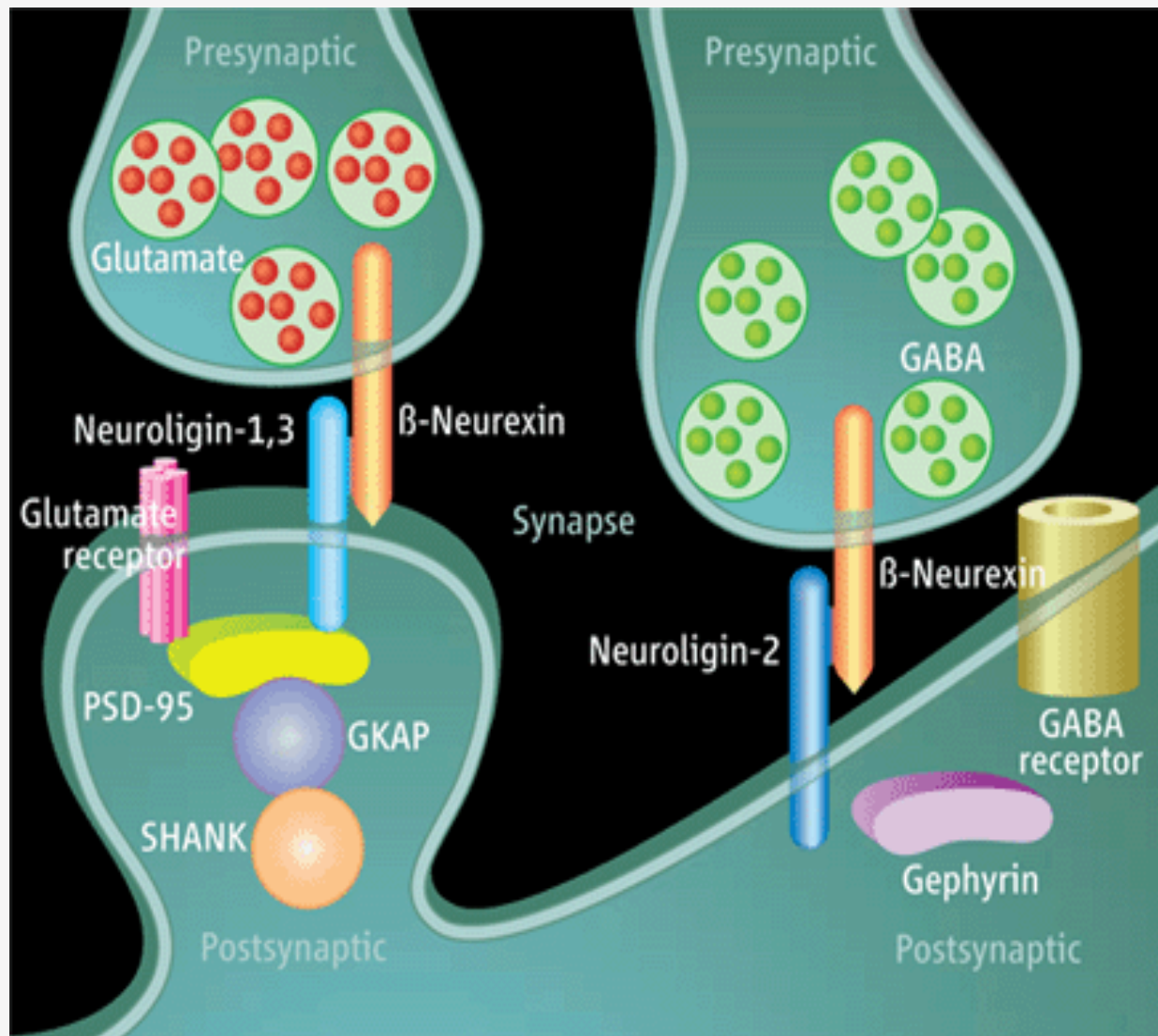
Genetisk association med GWAS indikerar en genomisk *region* som ökar risk för sjukdom (sällan i en sjukdomsgen)



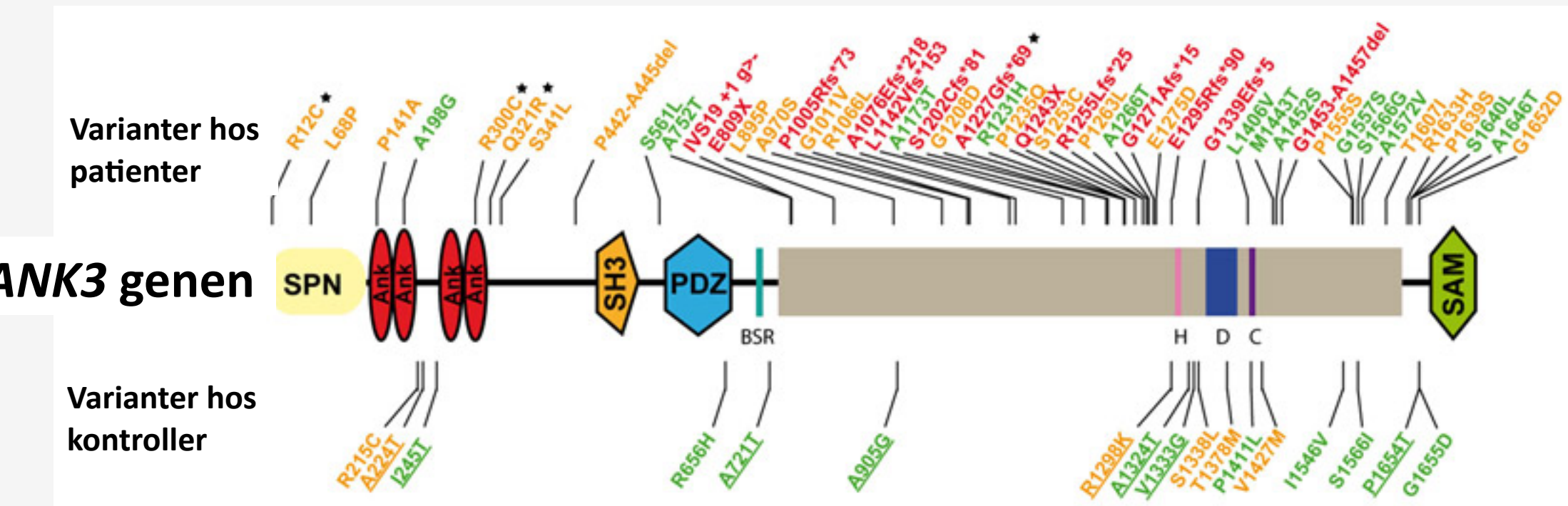
Ny-mutationer är “utspridda” och överrepresenterade vid olika former av kognitiva störningar (syskonstudier)



Gener vilka kodar för proteiner med synapsfunktion överrepresenterade vid ASD



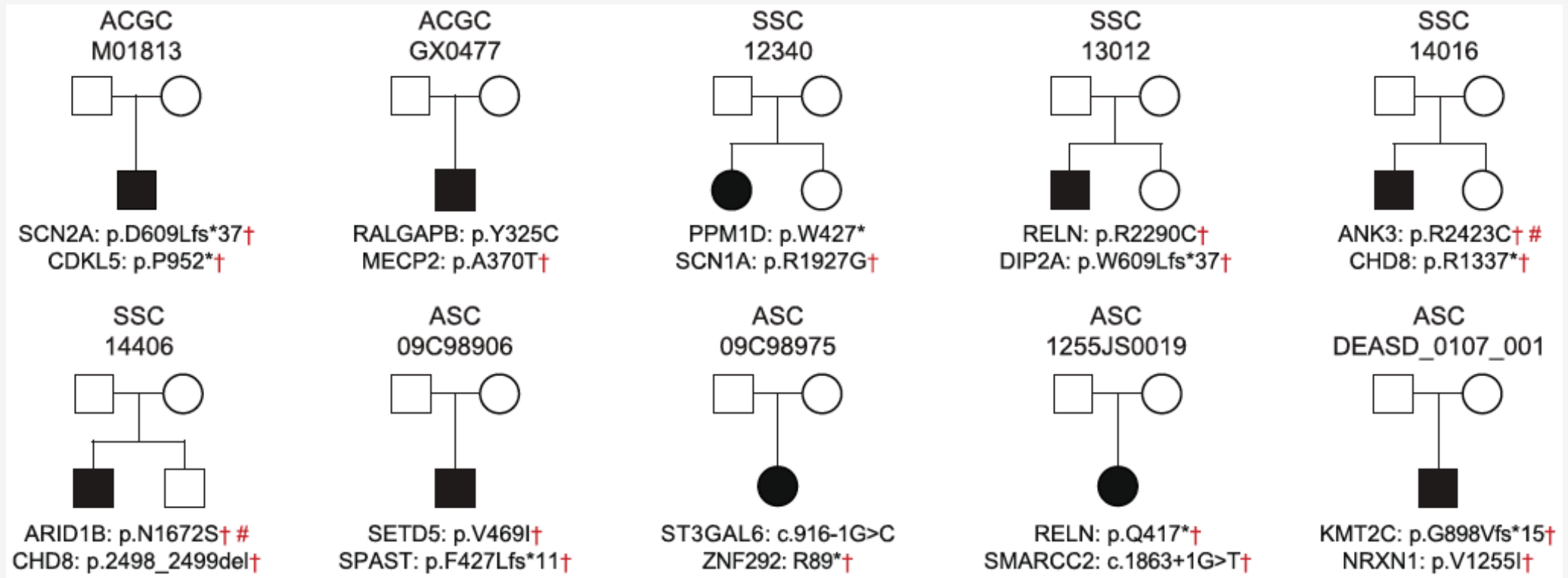
Genen för synapsproteinet SHANK exempel på “major” gen-effekt vid ASD



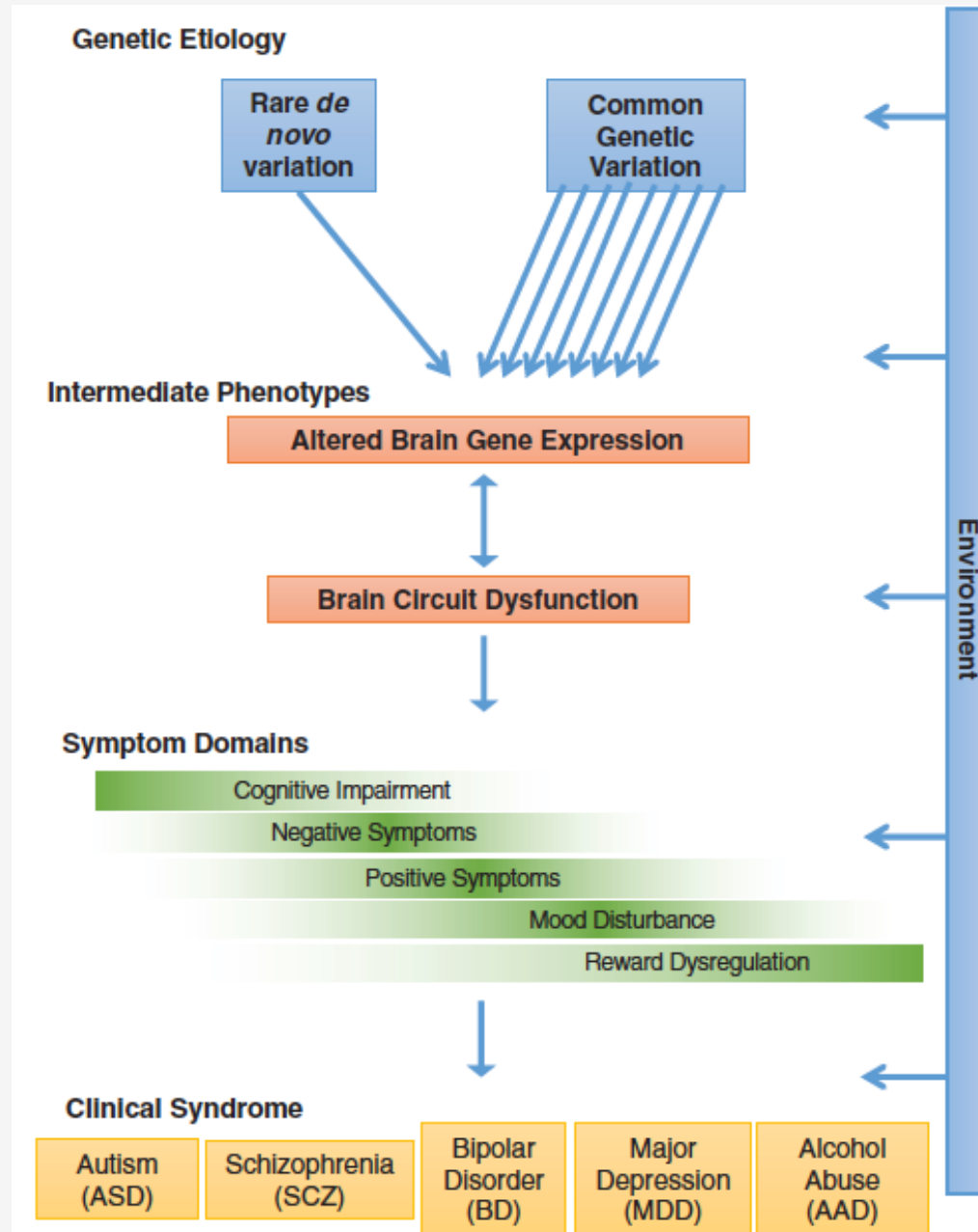
N.B. SHANK-gen mutationer i 1-2% av patienter med ASD

“Multiple hit” modell för ASD

-mer än en ny genvariant vanligt även hos sporadiska fall.



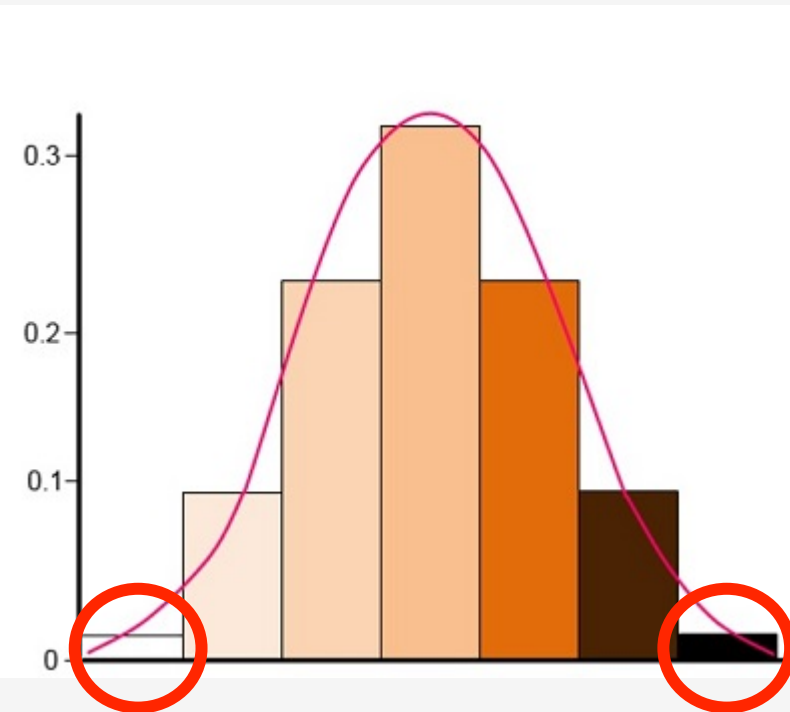
Modell för patogenes vid psykiatrisk sjukdom



Vanligt vid psyk. sjd: Många risk-gen varianter samverkar för effekt

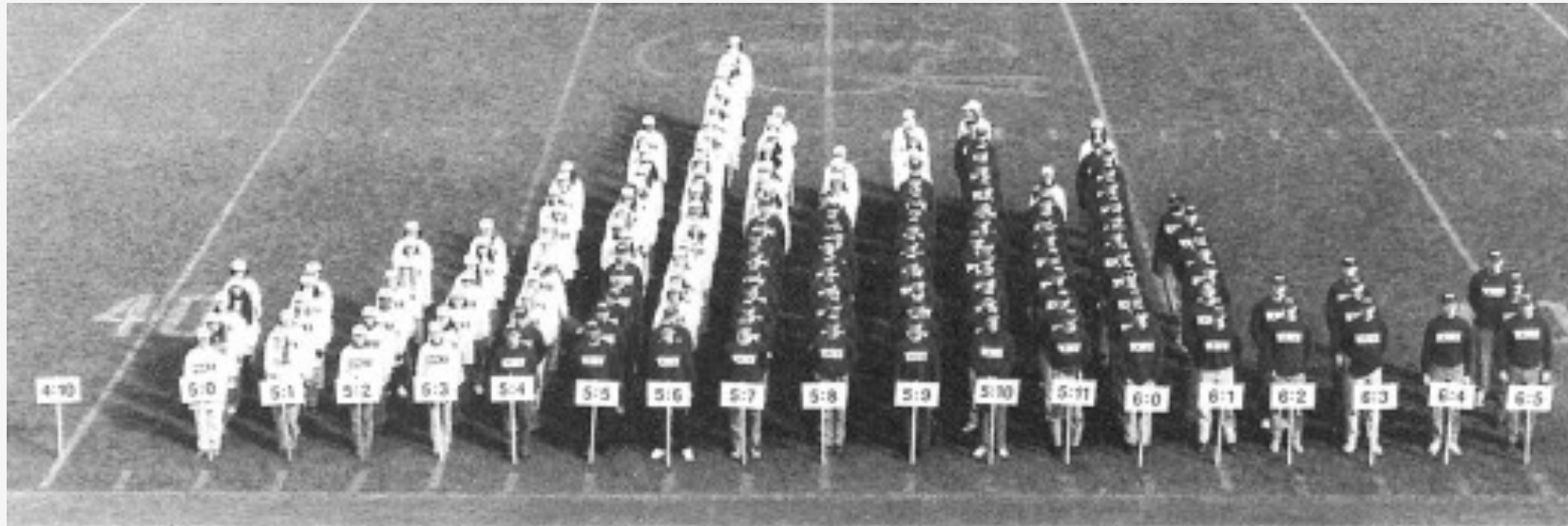
Ex. Möjliga kombinationer från tre gener (med 6 möjliga genvarianter, Aa, Bb, Cc):

	<i>ABC</i>	<i>ABc</i>	<i>AbC</i>	<i>aBC</i>	<i>Abc</i>	<i>aBc</i>	<i>abC</i>	<i>abc</i>
<i>ABC</i>	6	5	5	5	4	4	4	3
<i>ABc</i>	5	4	4	4	3	3	3	2
<i>AbC</i>	5	4	4	4	3	3	3	2
<i>aBC</i>	5	4	4	4	3	3	3	2
<i>Abc</i>	4	3	3	3	2	2	2	1
<i>aBc</i>	4	3	3	3	2	2	2	1
<i>abC</i>	4	3	3	3	2	2	2	1
<i>abc</i>	3	2	2	2	1	1	1	0



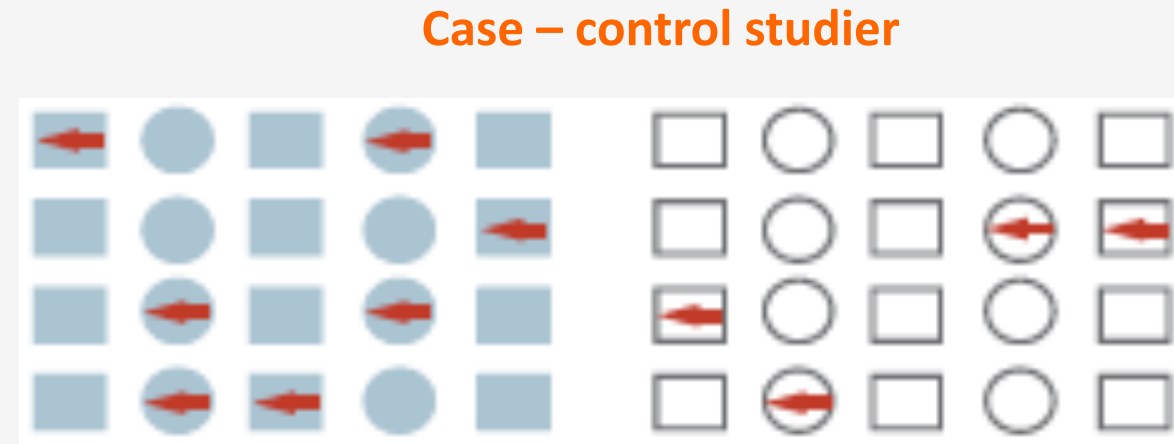
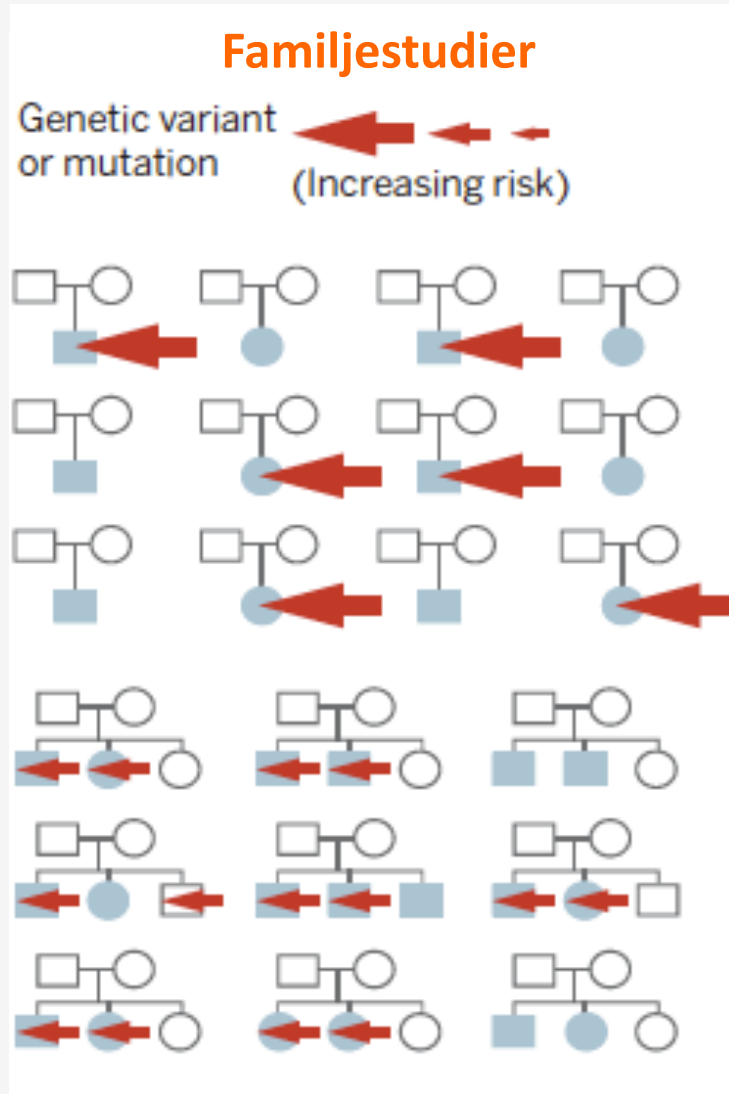
Jmf. kroppslängd, en kvantitativ egenskap

Sammanlagd effekt av många genvarianter, var och med liten effekt

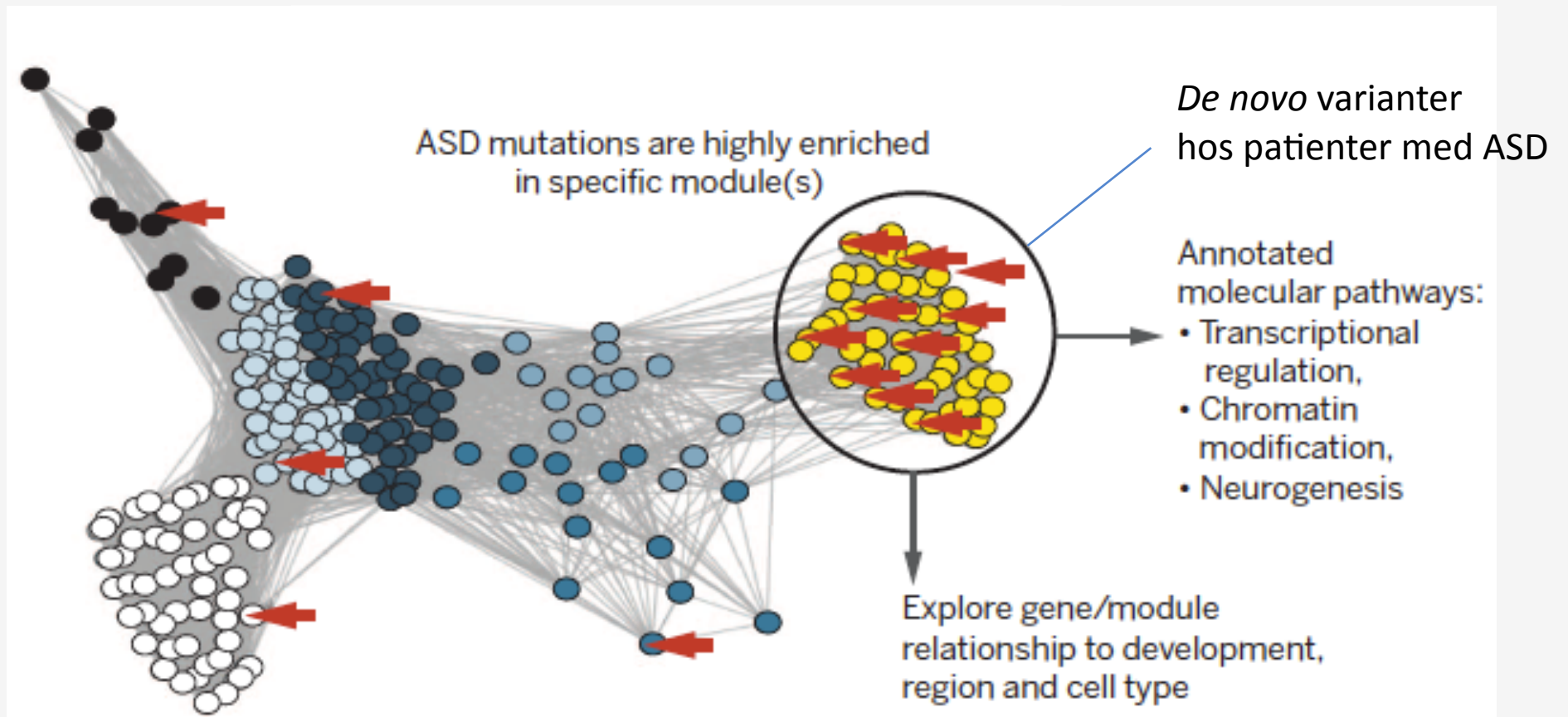


Olika gen-varianter associerade med ASD i familjer (vä) eller case-control studier (hö) kan kopplas till klinisk effekt

(storlek på pil anger grad av effekt för en genvariant)

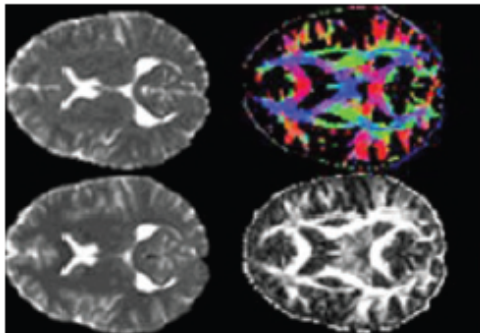


Gen-varianter som kopplats till ASD anrikade i biologiska nätverk och funktionella “moduler”



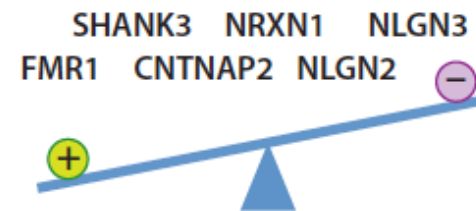
Biologisk konvergens för gen-varianter vid ASD

White matter tracts,
functional connectivity



ASD-associated genes: *CNTNAP2*, *MET*

Balance of
excitation/inhibition



Genvarianter av betydelse för **konnektivitet och kognition** obalans mellan excitatorisk och inhibitorisk neurotransmission

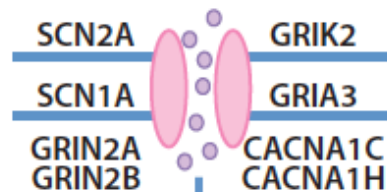
Activity-dependent
protein synthesis

Translation

Degradation



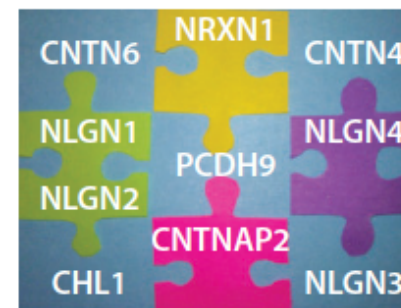
Neuronal activity



Transcription of:

UBE3A
UBE3B
DIA1
PCDH10
NHE9
CLTCL1
NCKAP5L
ZNF18

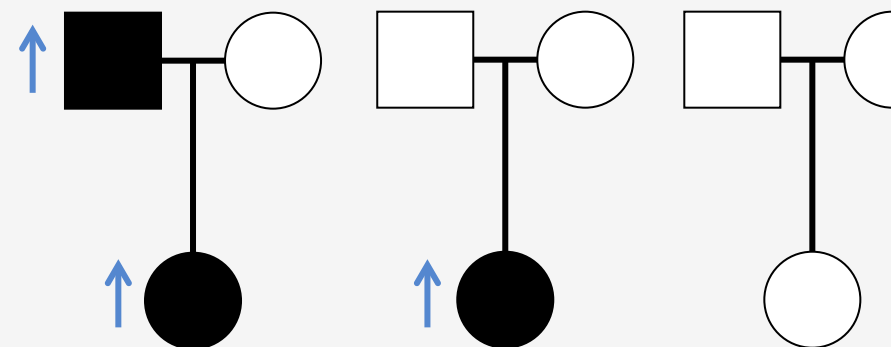
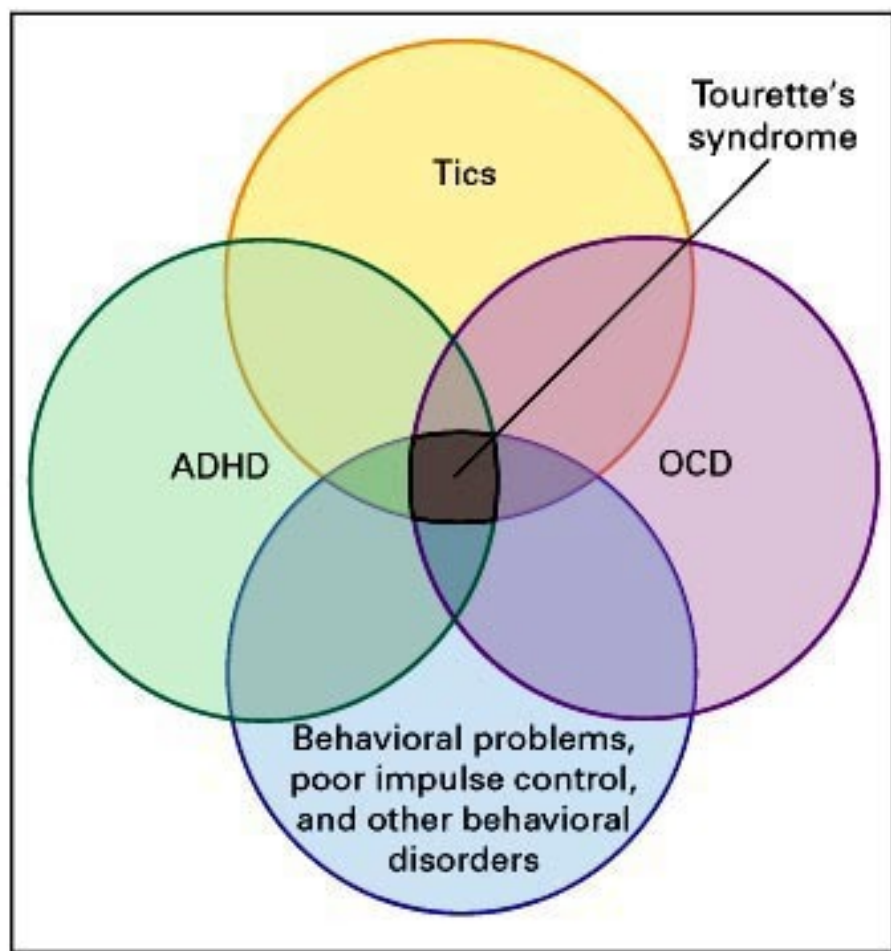
Neuronal cell adhesion



Genvarianter ansamlade i **molekylära signalvägar**

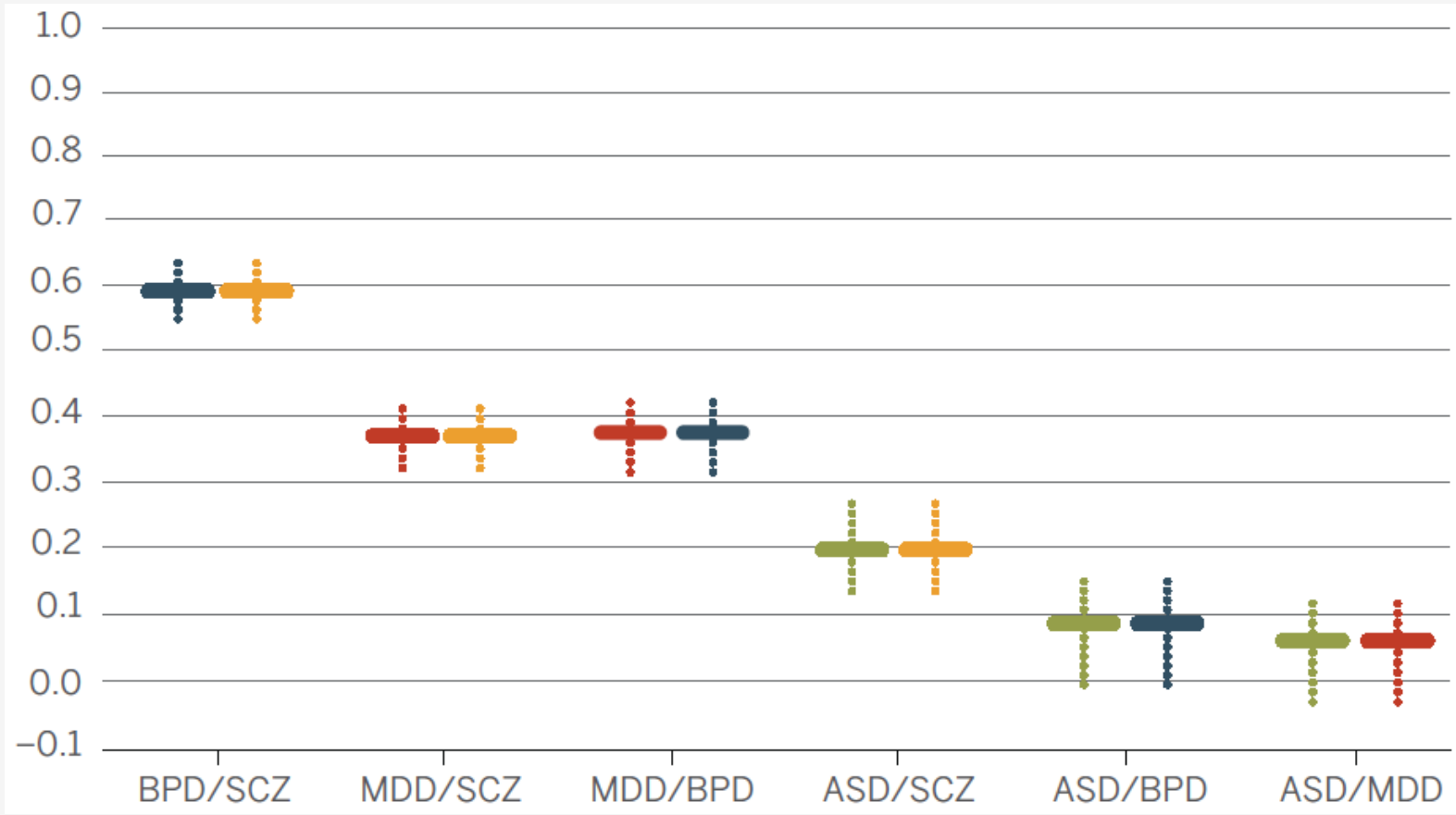
Tourette syndrom:

Individer med TS har fler gen-förändringar jmf med kontrollgrupp.
Överrepresentation av gen varianter för cellpolaritet



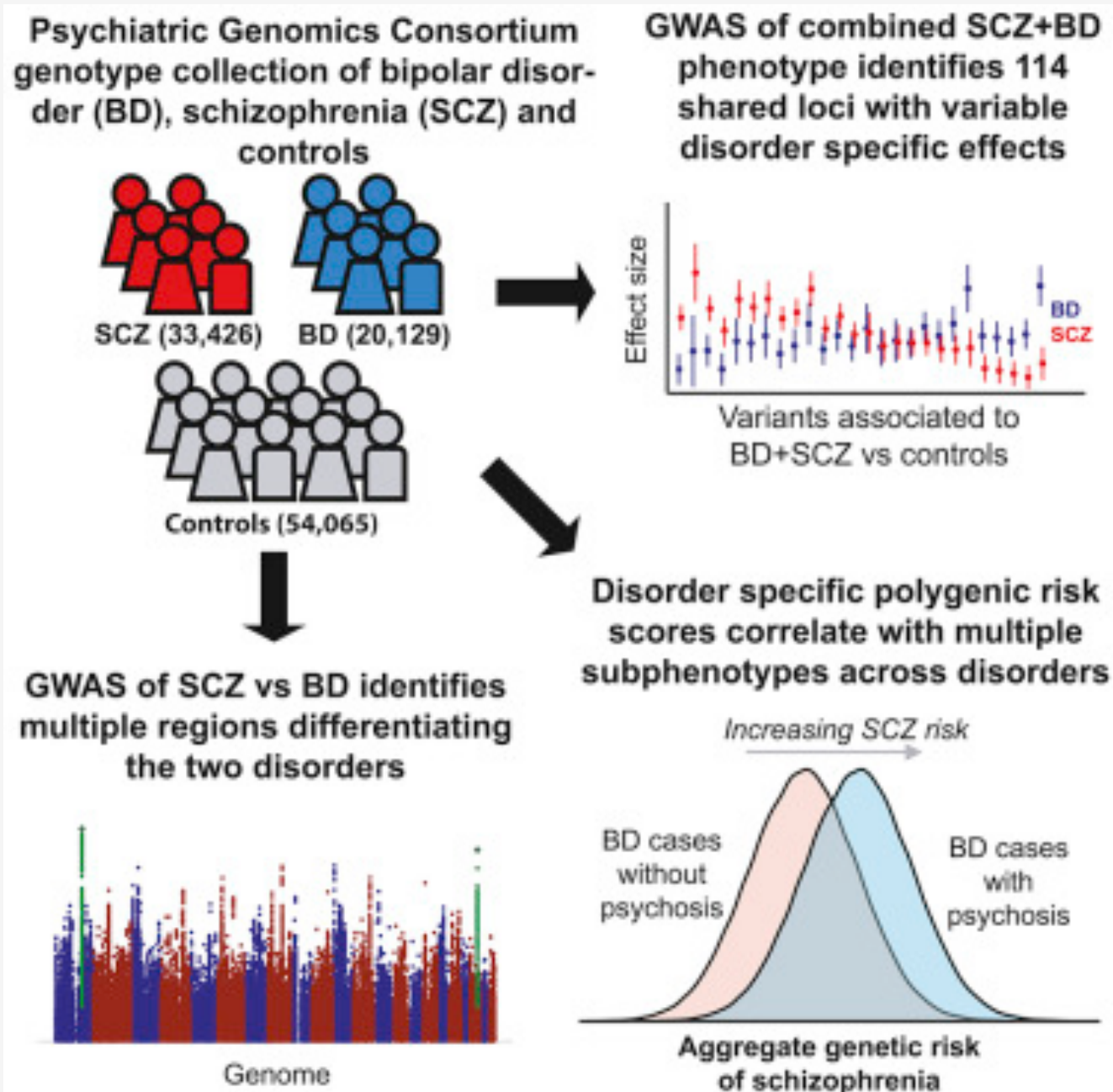
Gen-varianter delvis gemensamma för olika psykiatriska sjukdomar

Bipolar dis
Schizophrenia
Major depr dis
Autism spectr dis

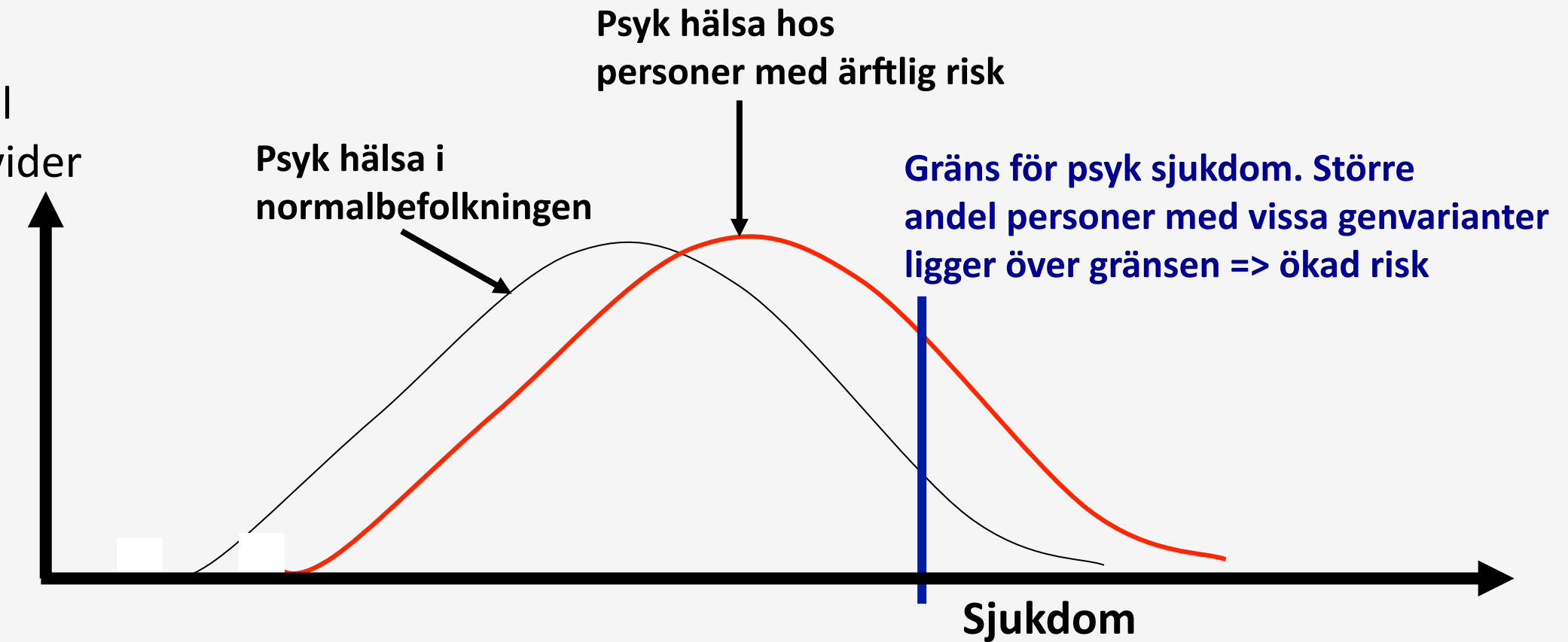


Parvis korrelation mellan fyra psykiska sjukdomar baserad på grad av gemensamma gen-varianter

Genetiska riskfaktorer vid Bipolär sjukdom och Schizofreni: Likheter och skillnader

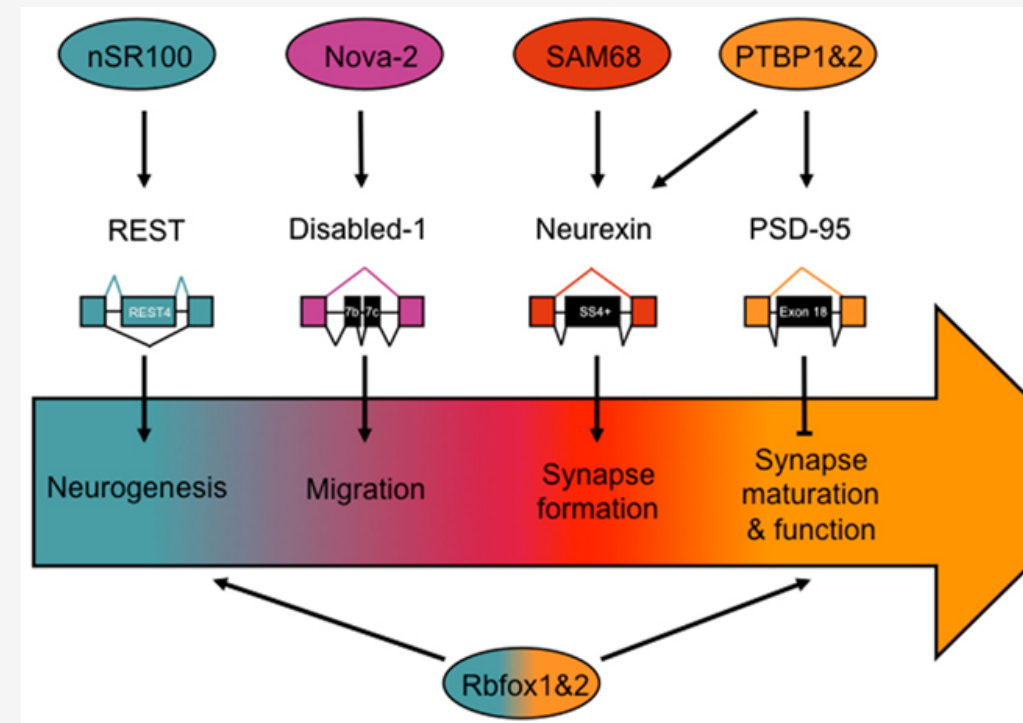
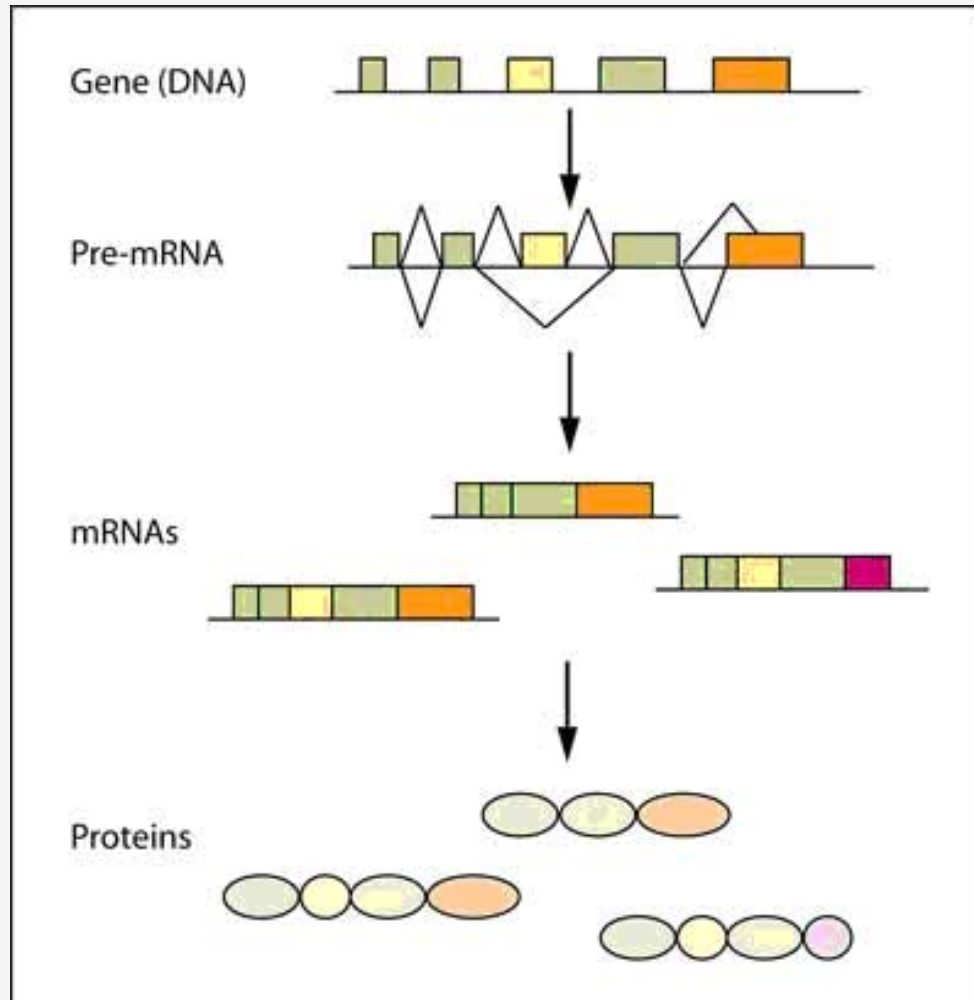


Tröskelvärde för psykisk sjukdom relaterad till "genetisk predisposition"

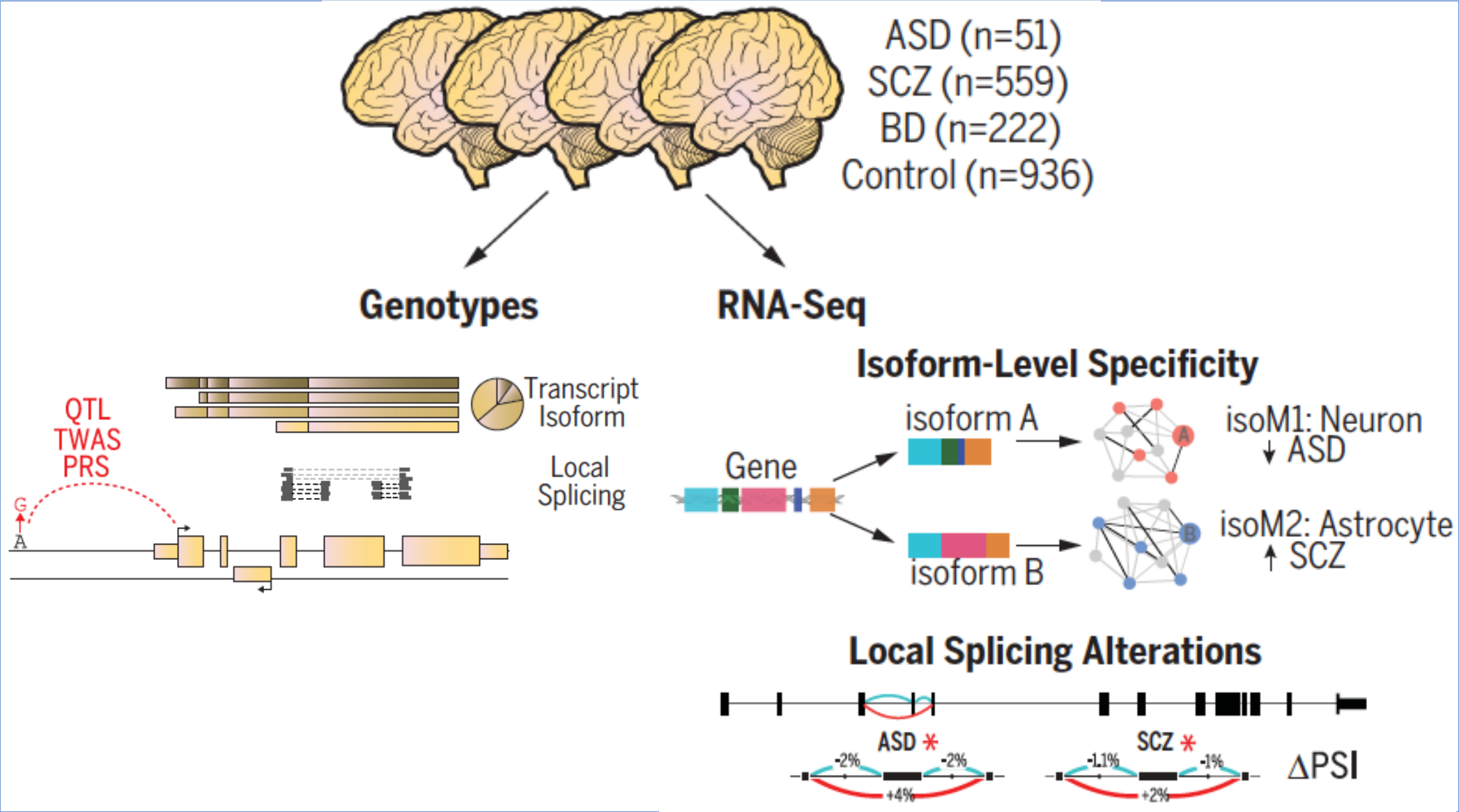


Geners funktioner dynamiska (i tid och rum):

En gen ger ofta upphov till flera proteiner (s.k. splitsning av RNA). Splitsningen och genuttryck varierar under utveckling av hjärnan



Olika splitsning av mRNA medierar sjukdoms-associerade gen-varianten



Nedärvda (konstitutionella) eller förvärvade genvarianter?

**“Germline mutations”, dvs
nedärvda mutationer**

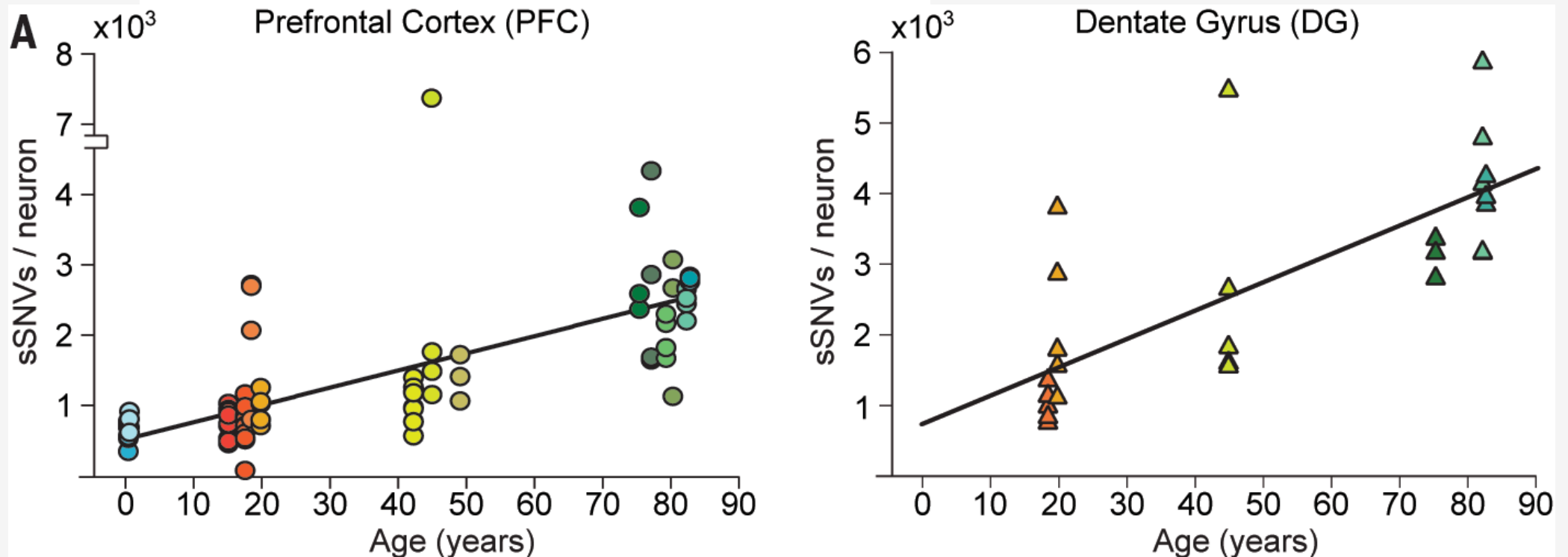
Genvarianter bakom tillståndet
i alla vävnader

“Acquired mutations”

Förvärvade mutationer, ngn gång efter
konception, ger vävnadsmosaicism och
vävnadsspecificitet

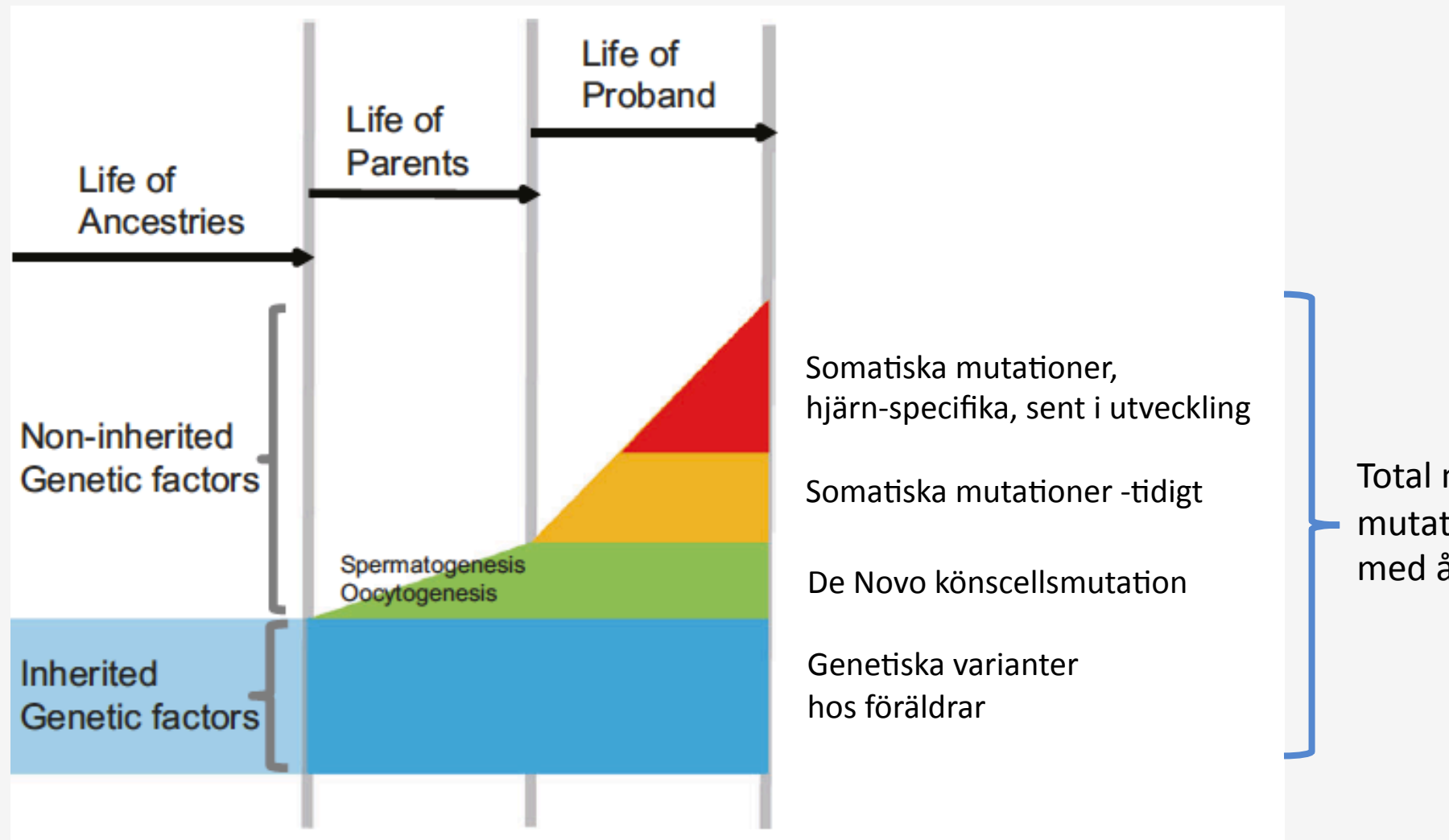
Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons

Michael A. Lodato,^{1,2,3*} Rachel E. Rodin,^{1,2,3,4*} Craig L. Bohrsen,^{5*} Michael E. Coulter,^{1,2,3,4*} Alison R. Barton,^{5*} Minseok Kwon,^{5*} Maxwell A. Sherman,⁵ Carl M. Vitzthum,⁵ Lovelace J. Luquette,⁵ Chandri N. Yandava,⁶ Pengwei Yang,⁶ Thomas W. Chittenden,^{6,7,8} Nicole E. Hatem,^{1,2,3} Steven C. Ryu,^{1,2,3} Mollie B. Woodworth,^{1,2,3†} Peter J. Park,^{5,9†} Christopher A. Walsh^{1,2,3‡}



Enkla nukleotidsubstitutioner i hjärna (PFC och DG) i relation till ålder

De novo mutationer under utvecklingsstadier ackumuleras



Genetisk diagnostik och neuropsykiatri:

I dagsläget ett komplement till den diagnostiska processen
och i ett fåtal situationer:

- Förutspå individuell läkemedelsmetabolism (farmakogenetik, *CYP450*)
- Utesluta diagnoser som liknar psykiatriska tillstånd (e.g. neurometabola och neurodegenerativa tillstånd, lysosomala upplagringsjukdomar, porfyri etc)
- Konfirmera diagnos eller som underlag för terapival (FRAX, *22q11* del-sdr, Down sdr)
- Identifiera genetiska varianter med känd och hög risk för psykiatrisk sjukdom (sällsynta och extrema fall)

Sammanfattning

- Genetiska faktorer är starkt bidragande till neuropsykiatriska tillstånd
- Vissa faktorer har stark, andra svagare effekt. I många fall verkar dessa tillsammans för att sjukdom skall utvecklas. Faktorerna kan vara nedärvda el. ha uppkommit efter befruktning
- De genetiska faktorerna har betydelse för definierade funktioner i hjärnan. Ex cell-kommunikation, utveckling av nervceller, signalering etc.
- De genetiska faktorerna överlappar mellan olika neuropsykiatriska diagnoser, ex ASD, BP, SCZ, MDD. Påverkan på delvis samma biologiska funktioner ger olika kliniskt uttryck

TACK!

