



Genomics & Psychological Resilience

Professor:

Dr. Maryam Eslami

Ehsan Mohammadi

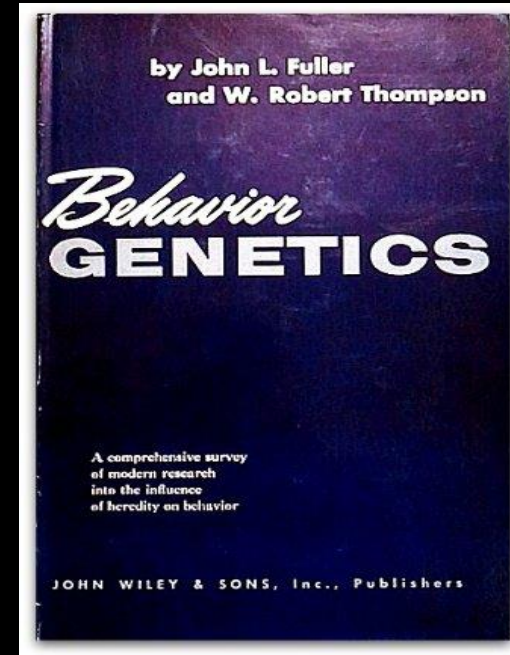
Laya Ghelichkhani

M.Sc Students of Genomics



Frist Steps

- Although research in behavioral genetics has been conducted for many years, the field-defining text was published only in 1960
- **Behavior Genetics** by John L. Fuller and W. Robert Thompson (1960)
- Since that date, discoveries in behavioral genetics have grown at a rate that few other fields in the behavioral sciences can match.



□ As shown in Figure 1.1, the increase in human behavioral genetic publications has been meteoric, with the numbers of publications doubling on average every five years since the 1990s.

During the last five years, more than 2000 papers were published each year

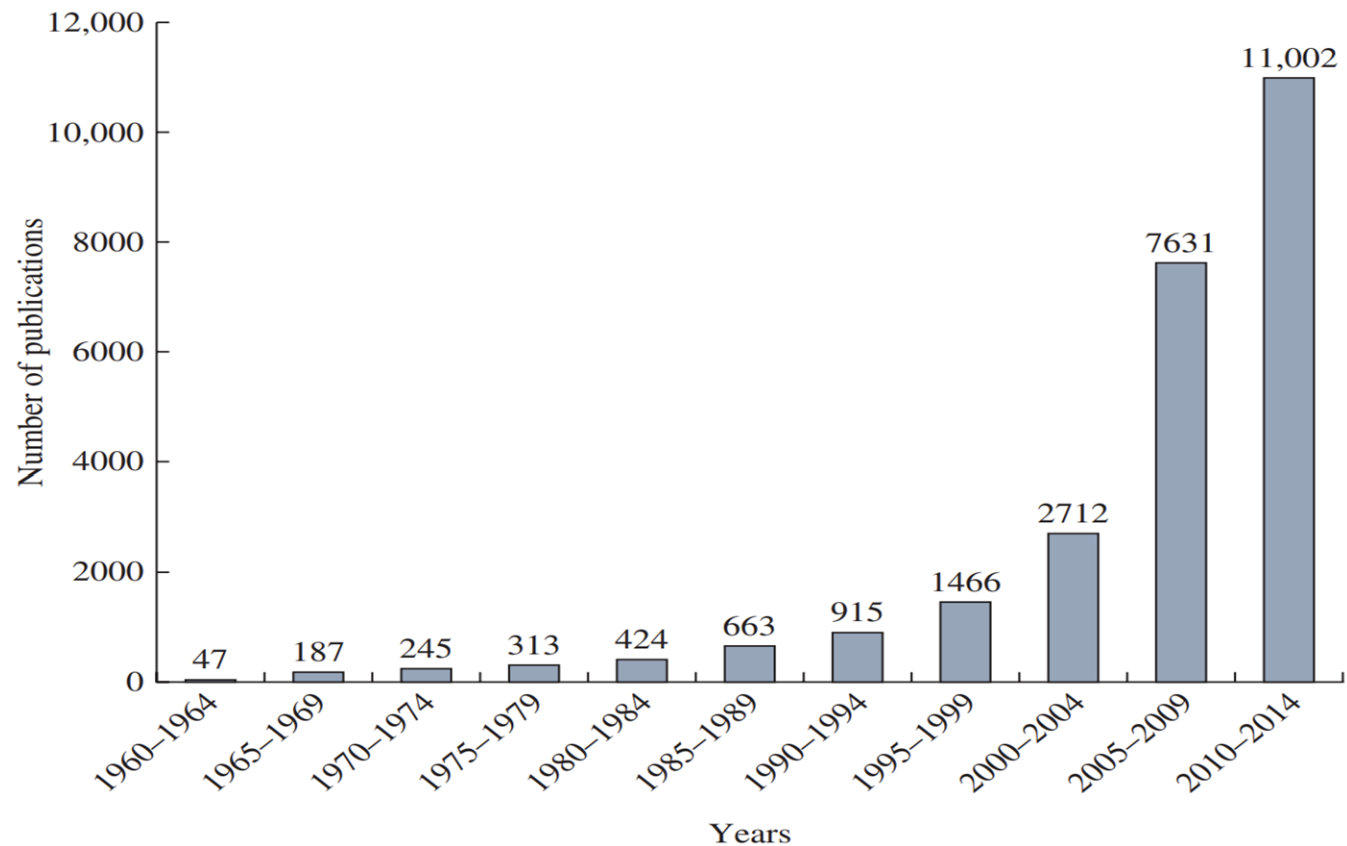


FIGURE 1.1 Numbers of human behavioral genetic papers published in five-year intervals since the field-defining textbook on behavioral genetics in 1960. Data from a resource of behavioral genetic papers (Ayorech et al., 2016).

Autism

□ تا دهه ۸۰ میلادی تصور می‌شد اوتیسم توسط **عواملی محیطی** مثل والدین سرد و طرد کننده و یا آسیب های مغزی در زمان کودکی ایجاد می‌شود.

□ با شروع مطالعات روی **دوقلوهای همسان** نتایج متفاوتی بدست آمد



- در صورتی که یکی از دوقلوها به اوتیسم مبتلا باشد، دیگری در ۶۰٪ موارد مبتلا است.
- این نرخ در **دوقلوهای غیرهمسان** و یا **خواهر برادر های عادی** به طرز چشمگیری **کمتر** است.

ADHD

مورد رایج دیگر بخصوص در میان پسر بچه ها (Attention deficit hyperactivity disorder) **ADHD** است.

یک مطالعه روی ۱۹۳۸ دوقلو شان داد اگر یکی از دوقلوهای همسان مبتلا باشد، دیگری در ۸۳٪ موارد مبتلا است.

این نرخ در دوقلوهای غیرهمسان و یا خواهر برادر های عادی فقط ۳۸٪ است.

○ این مطالعات برخلاف باور قبلی در نهایت توصیه کردند اوتیسم و **ADHD** احتمالاً به مقدار زیادی تحت تاثیر عوامل ژنتیکی و وراثت پذیر هستند.

آیا ژنتیک رفتاری به حوزه بالینی و درمان کمک می‌کند؟

مشکلاتی بر سر راه مطالعات ژنومی رفتارها و اختلالات روانی انسان وجود دارد:

○ بالا بودن حجم اطلاعات خام ژنومی و سختی تفسیر آن‌ها با توجه به تداخل و یا همپوشانی احتمالی ناراحتی‌های روانی

تشخیص اینکه کدام یکی از اختلالات بصورت هسته‌ای و ریشه‌ای مسئول ایجاد ناخوشی است، دشوار است.

مثال (اضطراب ← بی‌خوابی ← عدم تمرکز ← کاهش توانایی شناختی ← شکست تحصیلی)

○ جمع‌آوری گروه‌های آماری مناسب و پایش مداوم آن‌ها تا کسب نتیجه

اینگونه مطالعات معمولاً هزینه‌بر و طولانی مدت هستند.

نبود گروه‌های آماری بزرگ در مورد برخی بیماری‌ها و دشواری دسته‌بندی بیماران

تاب‌آوری روانی (Psychological Resilience)

- تاب‌آوری روانی به مجموعه ویژگی‌های پویای **ژنتیکی** و **یا محیطی** گفته می‌شود که فرد را توانا می‌سازد تا هنگام و پس از مواجهه شدن با مشکلات آسیب‌زا از منظر روانی، عملکرد و دیدگاه مثبت خود را حفظ کرده و یا آن را مجدد بدست آورد.
- اگرچه قرار گرفتن در معرض ناملایمات و سختی‌ها (**Adversity**) سلامت روان را به خطر می‌اندازد، اما بسیاری از افرادی که در معرض این سختی‌ها بوده‌اند چنین پیامدهایی را تجربه نمی‌کنند.
 - به عنوان مثال، افرادی با سطوح بالایی از **خوش‌بینی ذاتی** (**dispositional optimism**) یا **توانایی شناختی** (**cognitive ability**) ممکن است به طور کلی بتوانند با انعطاف بیشتری با مشکلات کنار بیایند و با احساسات دشوار را روبه‌رو شود.

مطالعه تاب آوری روانی چه مزیت‌هایی دارد؟

□ شناخت و مطالعه مکانیسم‌های تاب‌آوری می‌تواند با شناسایی مسیرهای عصبی و بیوشیمیایی مرتبط با آن، باعث درمان و یا حداقل کمک به افرادی شود که این فنوتیپ را نشان نمی‌دهند.

□ با دسته‌بندی میزان تاب‌آوری افراد جامعه، می‌توان از ابتدا به روان‌رنجوری و مشکلات روانی پیشگیری کرد.

Resilience Framework for psychiatric genomics

A) Emphasizes Strengths and protective processes

بر نقاط قوت و فرآیندهای محافظتی تأکید می کند

B) Focuses on Prevention and early intervention

بر پیشگیری و مداخله اولیه تمرکز دارد

C) Examines broad phenotypes spanning multiple domains

انعطاف پذیری فنوتیپ‌های گسترده‌ای را بررسی می کند که حوزه‌های متعددی را در بر می گیرد

D) Accounts for exposure to risk or adversity

قرار گرفتن در معرض خطر یا ناملایمات را حساب می کند

E) Encourages Longitudinal inquiry

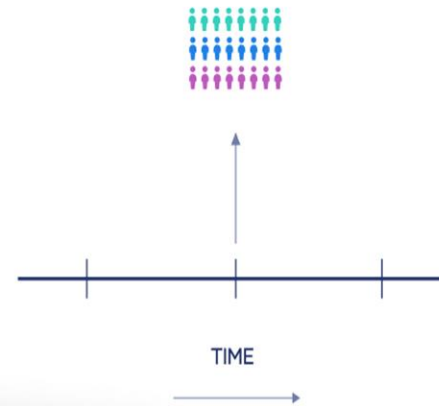
مطالعه طولی را توصیه می کند

Longitudinal Study

In a longitudinal study, researchers repeatedly examine the same individuals to detect any changes that might occur over a **period of time**.

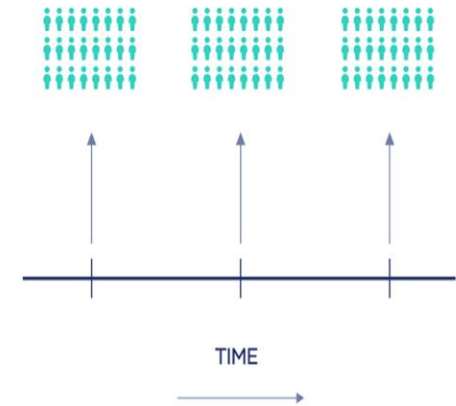
Cross-sectional study

Data collected at one point in time

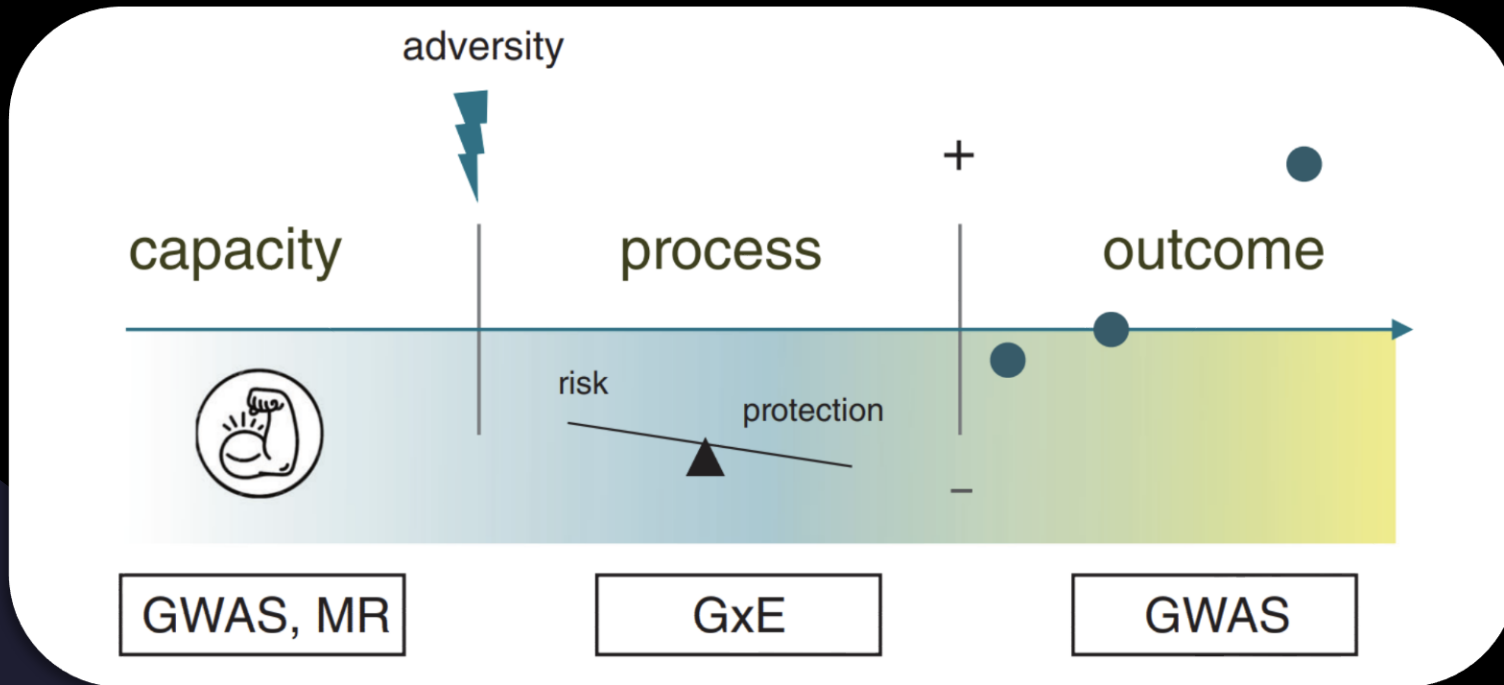


Longitudinal study

Data collected repeatedly over time



Integrative Genomic Framework for Resilience



GWAS = genome-wide association studies

MR = Mendelian randomization studies

GxE = gene-by-environment studies

Genes that were associated with psychological resilience

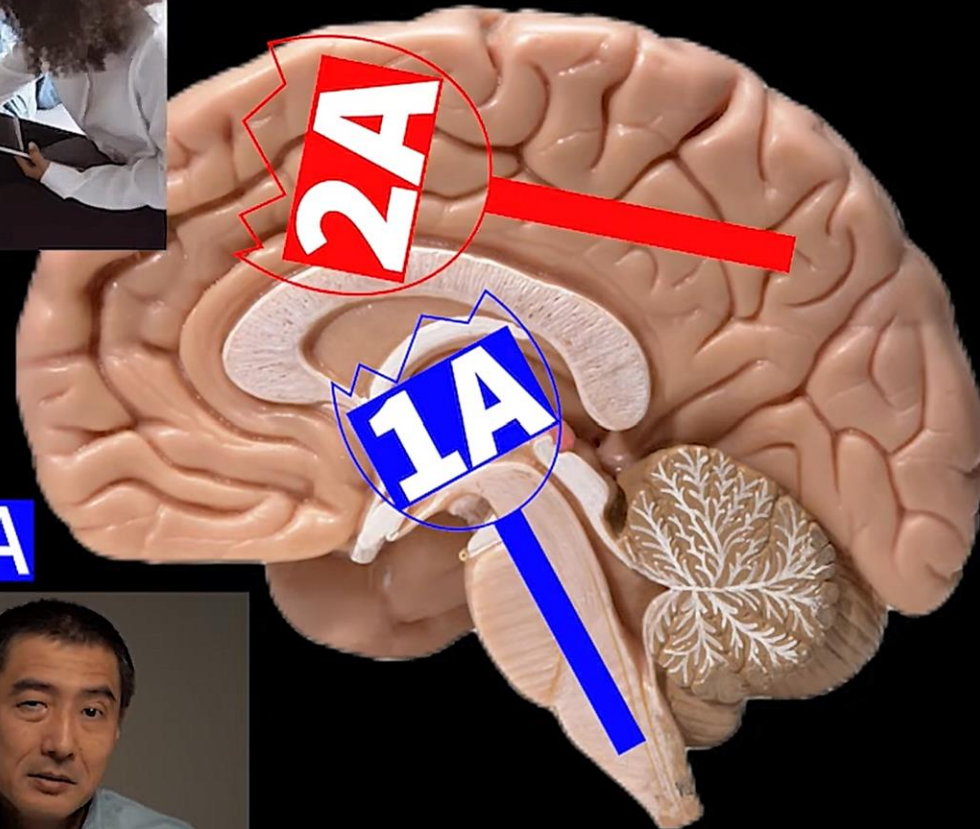
- The serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in SLC6A4
- Dopamine receptor D4 (**DRD4**)
- brain-derived neurotrophic factor (**BDNF**)
- corticotropin-releasing hormone receptor 1 (**CRHR1**)
- oxytocin receptor (**OXTR**)
- regulator of G-protein signaling 2 (**RGS2**)

The serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR)



Active = 2A

Passive = 1A



Bipartite model of brain serotonin function

5-HT_{1A}R-rich
limbic/stress circuitry



1) Post-synaptic 5-HT_{1A}R-mediated **passive coping** • Modulated by SSRIs (chronic-use)

Basic action

- Post-synaptic 5-HT_{1A}R signalling ↑
- Limbic responsivity ↓

Functions reduced

- Stress, impulsivity, aggression, anxiety ↓

Functions enhanced

- Resilience ↑
- Patience ↑
- Emotional blunting ↑
- Tolerance of stress ↑

Pathway 1 (modulated by conventional antidepressants)

5-HT_{2A}R-rich
cortex



2) 5-HT_{2A}R-mediated **active coping** • Modulated by psychedelics

Basic action

- 5-HT_{2A}R signalling ↑
- Cortical entropy ↑

Functions reduced

- Rigid thinking ↓
- Pessimism ↓

Functions enhanced

- Plasticity ↑
- Environmental sensitivity ↑
- Learning & unlearning ↑
- Adaptability/change ↑

Pathway 2 (modulated by 5-HT_{2A}R agonist psychedelics)

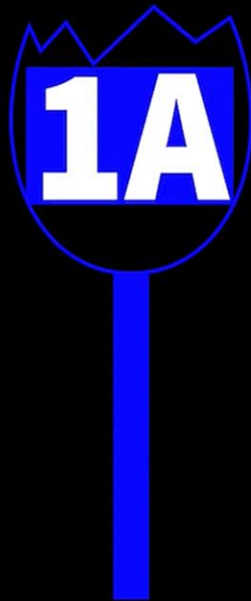
Depression ↓
Well-being ↑



5-HT_{1A}R (serotonin 1A receptor)

- Inhibitory (reduces neuronal activity)
- May be the most abundant 5-HT receptor in the brain
- Binds serotonin very strongly

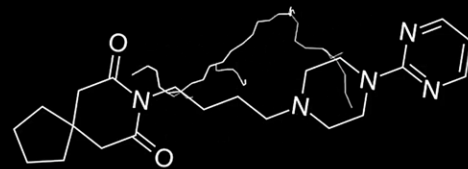
... So, it is probably active more often, especially during mild stressors.



5-HT_{1A}R (serotonin 1A receptor)

Take home point:

Stimulating 1A receptors helps us *tolerate* stress.



Buspirone
(selective 1A agonist)



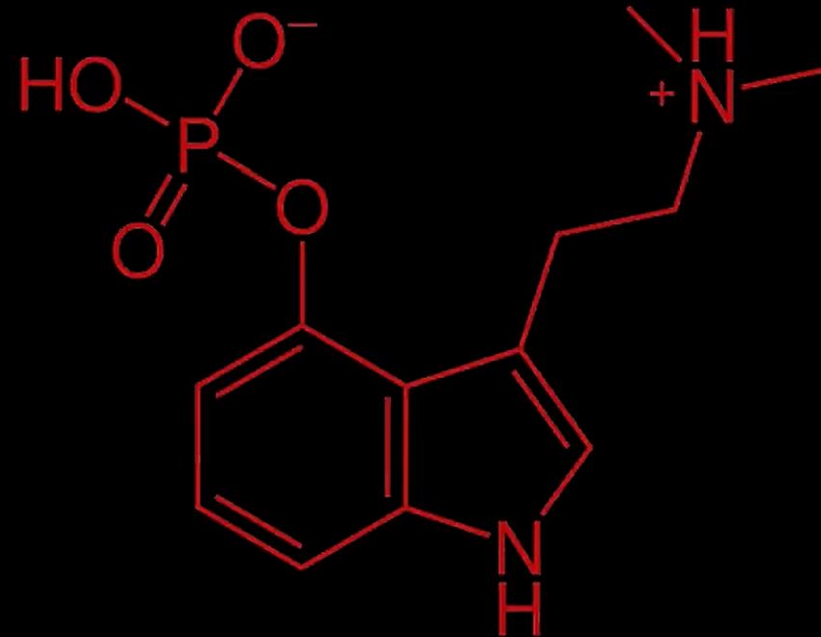
DEPRESSION
ANXIETY
STRESS



5-HT_{2A}R (serotonin 2A receptor)

- Excitatory! (increases neuronal activity)

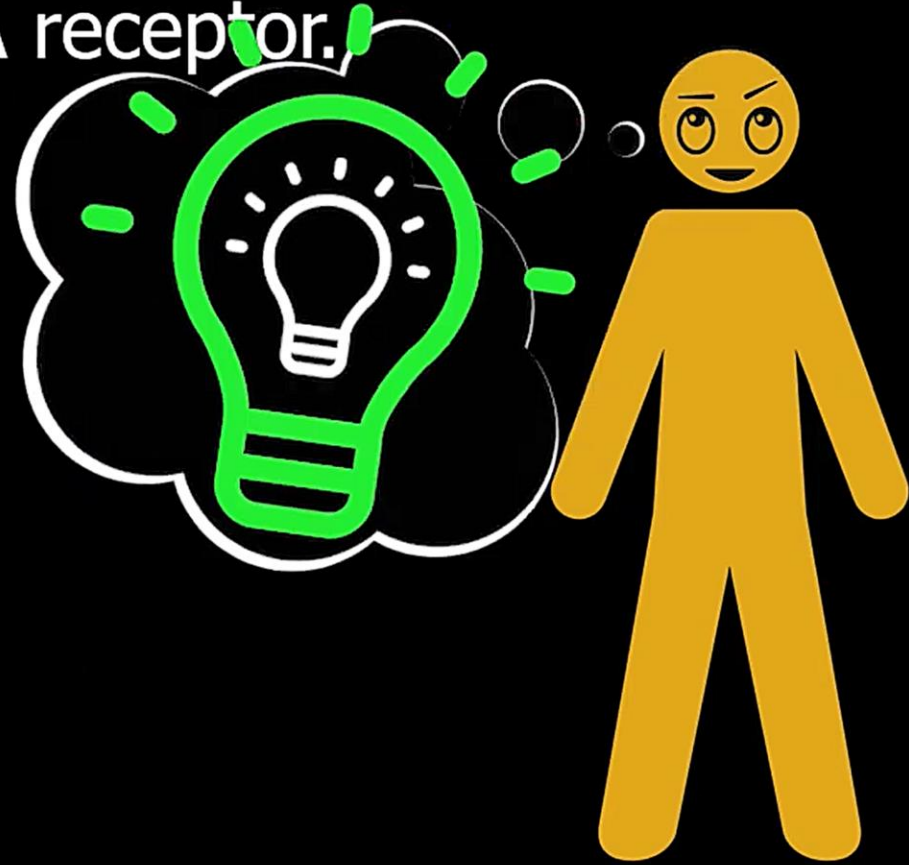
Psychedelics like LSD and psilocybin mainly bind to the 5-HT_{2A} receptor.



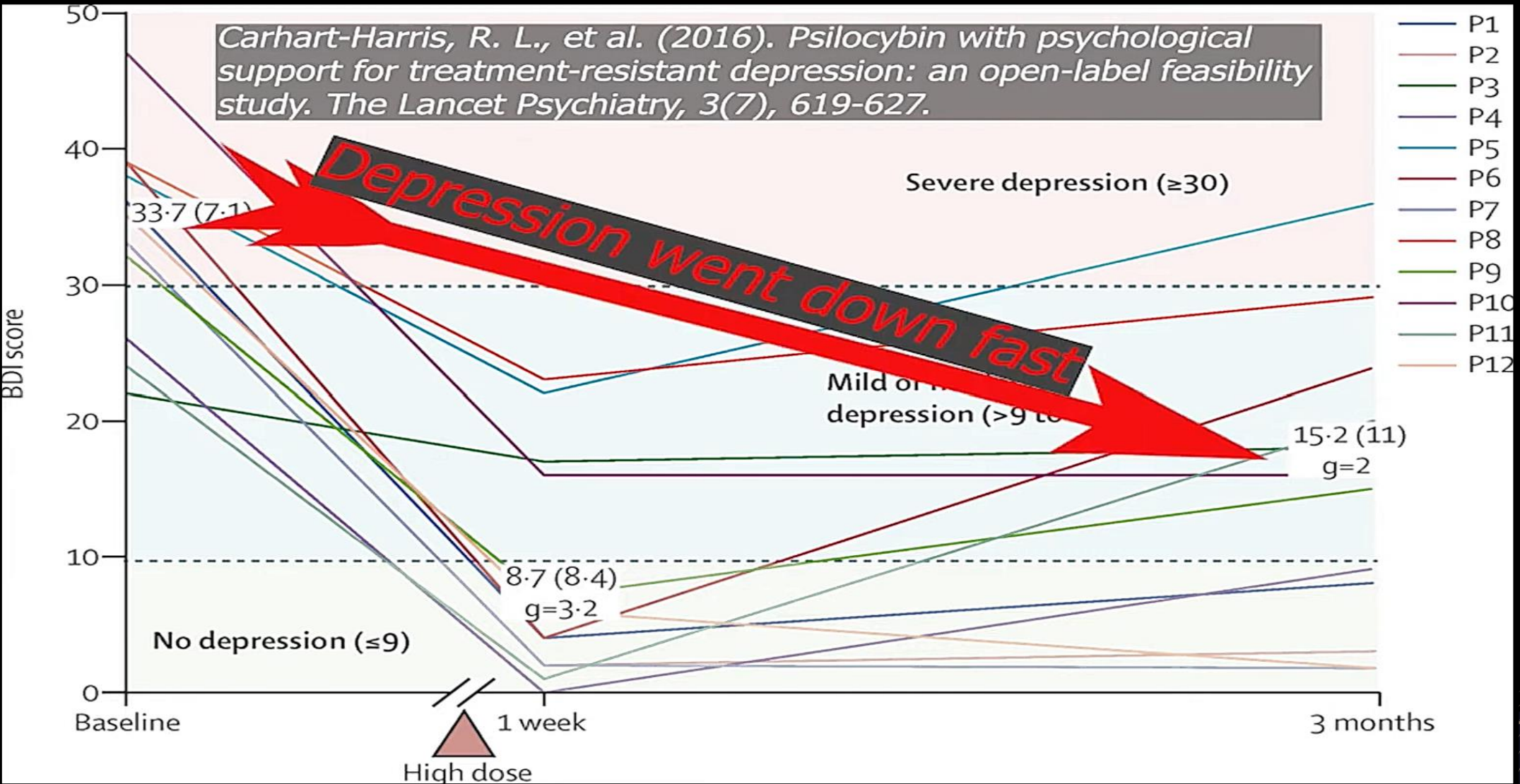
Psychedelics like LSD and psilocybin mainly bind to the 5-HT_{2A} receptor.



Psychedelics like LSD and psilocybin mainly bind to the 5-HT_{2A} receptor.



Carhart-Harris, R. L., et al. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.



Colorado Adoption Project (CAP)

- The purpose of the Colorado Adoption Project (CAP) is to study both **nature and nurture**, to determine the genetic predispositions as well as the environmental influences that contribute to traits such as intelligence, personality, and behavior.
- In order to do this a wide range of interviews are conducted with participating families.

<http://ibg.colorado.edu/>



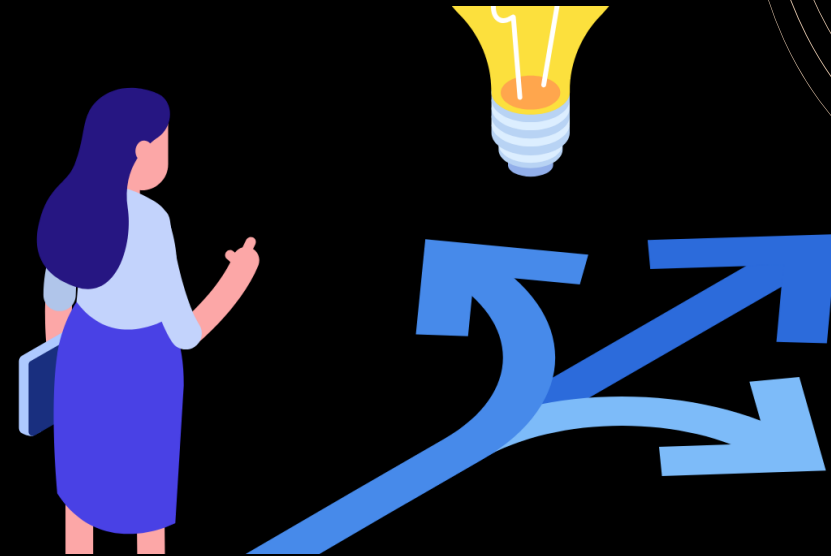
Can the environment neutralize or reduce the effect of genes?

- In a prospective cohort of US Army soldiers (n = 3900), we found that unit cohesion— **Support and Respect** between peers and with group leaders— was associated with **reduced risk for new-onset depression** following combat exposure, even for individuals with high polygenic risk for depression.



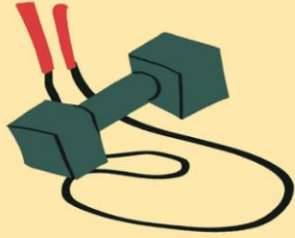
Coping Abilities

- Another study in a population-based cohort (n = 4166) found that **personal coping abilities** (indexed by self-reported trait resilience) attenuated associations between polygenic risk for depression and actual depression, even when adjusting for vulnerability factors like neuroticism.



Coping Abilities

Emotion-Focused Coping Skills



Exercise



Take a bath



Give yourself
a pep talk



Meditate

Problem-Focused Coping Skills



Work on
managing time



Ask for support

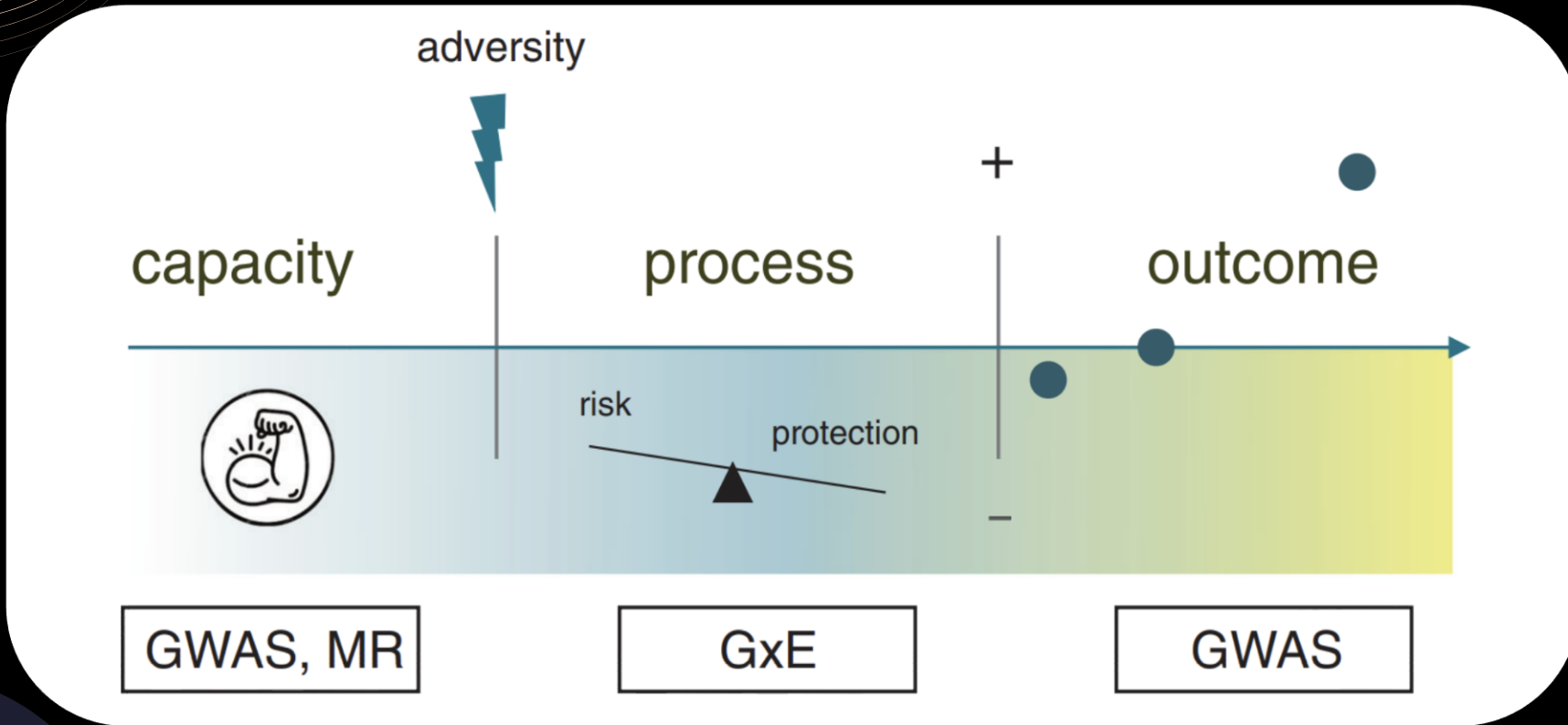


Establish
healthy boundaries



Create a
to-do list

Integrative Genomic Framework for Resilience





The End