

# Over genetica en de psychiatrie van de toekomst

J. ZINKSTOK



Waarom is genetica belangrijk voor de psychiatrie? Waar staan we nu, wat zijn de mogelijkheden in de toekomst? Deze vragen spelen meer dan ooit door mijn hoofd nu ik samen met collega's het Nederlandse psychiatercongres van 2019 (het Voorjaarscongres, vjc) invul. Het gekozen thema, 'De psychiatrie van de toekomst', is voor mij onlosmakelijk verbonden met het onderwerp genetica. De ontwikkelingen in de psychiatrische genetica en de relevantie daarvan voor ons vak vind ik fascinerend. Aan de hand van de ontdekkingen bij schizofrenie neem ik u mee.

## Stap voor stap

Het jaar 2003; het onderzoek naar genetische oorzaken van psychiatrische stoornissen was in volle gang en ik begon aan mijn promotietraject. Na familiestudies kwamen associatiestudies op. Er werd gekeken of een bepaalde genetische variatie vaker voorkwam bij patiënten dan bij controlepersonen. De zogenoemde kandidaatgenen werden nauw bestudeerd: genen waarvan men dacht dat ze een rol zouden spelen bij de etiologie. Voor psychotische stoornissen was bijvoorbeeld het COMT-gen populair, omdat het COMT-eiwit een rol speelt bij de afbraak van dopamine. Ook mijn proefschrift telde een paar hoofdstukken over COMT. Positieve associaties werden gerapporteerd, maar ook tegenstrijdige resultaten. Veel negatieve studies werden helemaal niet gepubliceerd.

Door technische en methodologische vooruitgang werd het mogelijk om meer dan een miljoen variaties over het hele genoom in één keer te meten. De genoombrede associatiestudie (GWAS) zag het levenslicht. In 2009, een paar jaar na mijn promotie, werden de eerste GWAS'en over schizofrenie gepubliceerd. Gevolg: mijn proefschrift was vrijwel achterhaald! De grootste GWAS over schizofrenie tot nu toe telt 36.989 patiënten naast 113.075 controlepersonen en leverde meer dan 100 significante resultaten op (Schizophrenia Working Group 2014).

## Topografische kaart

Wat is de betekenis hiervan? Ten eerste is hiermee de aanzienlijke bijdrage van genetische factoren aan het ontstaan van schizofrenie bewezen. Ten tweede stimuleren de bevindingen het ontdekken van de genetische locaties van oorzakelijke genen. Een GWAS fungeert hierbij als een topografische kaart die een plek op het genoom aanwijst. Meestal is het dichtstbijzijnde gen de oorzakelijke factor, maar niet altijd.

Het belangrijkste resultaat van de schizofrenie-GWAS wijst naar een gen dat betrokken is bij verworven immuniteit, het *major histocompatibility complex* (MHC). Betekent dit dat schizofrenie misschien vergelijkbaar is met een ziekte als reumatoïde artritis, ook een MHC-gerelateerde aandoening? En hoe zit het dan met gen-omgevingsinteracties? Dit schreeuwt natuurlijk om meer onderzoek en dat is precies wat er ook gebeurt (Sekar e.a. 2016).

Er waren meer resultaten: deze GWAS suggereert bijvoorbeeld ook dat een dopaminereceptorgen bij schizofrenie betrokken is. Dit is een mooie genetische bevestiging van de dopaminehypothese van schizofrenie. Overigens was het COMT-gen nergens te bekennen tussen de resultaten...

De GWAS'en hebben veel opgeleverd. En we zijn er nog niet, onder meer vanwege grotere cohorten en geavanceerde statistische methoden. Maar er heerst ook teleurstelling. Want eerlijk is eerlijk: consequent komt naar voren dat de mate waarin het ontstaan van schizofrenie verklaard wordt door genetische factoren, rond de 80% ligt (International Schizophrenia Consortium e.a. 2009). Desondanks is het nog steeds onduidelijk welke genen nu precies een rol spelen. Dit fenomeen wordt ook wel de *missing heritability* genoemd (Manolio e.a. 2009). Mogelijke oorzaken zijn gen-omgevingsinteracties, of interacties tussen genen onderling. Er zijn ook aanwijzingen dat veelvoorkomende variaties met ieder voor zich een klein effect, gezamenlijk toch een aanzienlijk deel - iets meer dan 20% - van het genetisch risico op schizofrenie kunnen verklaren (Lee e.a. 2012).

### 22q11.2-deletiesyndroom

We weten inmiddels dat bij mensen met schizofrenie vaker structurele variaties in het DNA voorkomen, zogenaamde *copy number variants* (CNV's). Hierbij gaat er iets mis waardoor ofwel een stuk DNA te veel (duplicatie) ofwel te weinig (deletie) wordt ingebouwd in een bepaald chromosoom. Meerdere genen functioneren daardoor vaak niet of onvoldoende. CNV's komen vaker voor bij mensen met een psychotische stoornis (Marshall e.a. 2017). Een voorbeeld van een CNV die het risico op psychose verhoogt, vinden we bij het 22q11.2-deletiesyndroom. Bij dit syndroom komen vaak congenitale hartafwijkingen, palatoschisis en immunologische en endocrinologische stoornissen voor, maar ook ontwikkelingsproblemen en psychiatrische stoornissen (McDonald-McGinn e.a. 2015). Het risico op psychose is rond de 25%; de hoogst bekende risicofactor voor psychose. Het bestuderen van zeldzame genetische syndromen zoals het 22q11.2-deletiesyndroom kan ons veel leren over de biologische achtergrond van psychiatrische stoornissen.

### Dromen over de toekomst

Het is mijn droom dat we uiteindelijk voor dit soort syndromen echt *precision medicine* kunnen toepassen (Insel & Cuthbert 2015). Een voorbeeld hiervan wordt beschreven in een *clinical case conference* over een kind met 16p11.2-deletiesyndroom, verstandelijke beperking en autisme (Muhle e.a. 2018). In de behandeling wordt zo veel mogelijk rekening gehouden met het syndroom. Een ander mooi voorbeeld van precision medicine door genetische kennis is de farmacogenetica. En niet in de laatste plaats kan genetische kennis van psychiatrische stoornissen leiden tot betere informatie voor patiënten. Het zou mooi zijn om een methode voor genetische counseling te ontwikkelen voor psychiatrische aandoeningen.

Ik droom verder: in mijn ideale 'psychiatrie van de toekomst' gaat genetische kennis bijdragen aan diagnostiek en behandeling, onderzoeken we gedragsfenotypes van genetische syndromen om meer te weten te komen over de biologie, en kunnen we patiënten en familieleden op een sensitieve en genuanceerde manier informeren over genetische en erfelijke aspecten van psychiatrische stoornissen.

### AUTEUR

**JANNEKE ZINKSTOK**, psychiater, UMC Utrecht, lid van de Commissie Wetenschappelijke Activiteiten (CWA) van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Janneke Zinkstok, UMC Utrecht.  
E-mail: j.r.zinkstok@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

### TITLE IN ENGLISH

On genetics and future psychiatry

Mijn droom eindigt in een wereld waarin we het niet meer hebben over schizofrenie, depressie of ADHD. Deze zomer publiceerden wetenschappers in *Science* een megastudie die met GWA-data een zeer grote overlap aantoont tussen psychiatrische stoornissen onderling, waaronder schizofrenie, depressie en ADHD (Brainstorm e.a. 2018). Genetisch gezien lijkt er dus geen reden meer om de DSM te gebruiken... Tijd om wakker te worden?!

## LITERATUUR

---

- Brainstorm C, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, e.a. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360.
- Insel TR, Cuthbert BN. Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 2015; 348: 499-500.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, e.a. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748-52.
- Lee SH, DeCandia TR, Ripke S, Yang J, Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium, International Schizophrenia Consortium, e.a. Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nat Genet* 2012; 44: 247-50.
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, e.a. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461: 747-53.
- Marshall CR, Howrigan DP, Merico D, Thiruvahindrapuram B, Wu W, Greer DS, e.a. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017; 49: 27-35.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, e.a. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15071.
- Muhle RA, Reed HE, Aguayo P, Veenstra-VanderWeele J. Evaluation and management of self-injury in a child with a rare genomic variant. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 524-5.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7.
- Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, e.a. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530: 177-83.