

De ‘-omica’ binnen de psychiatrie: verrijking door atheoretische onderzoeksbenadering

M. MORRENS



Het psychiatrisch onderzoeksveld maakt de laatste jaren kennis met de zogenaamde ‘-omica’-methodes, die snel terrein winnen. Deze onderzoeksmethodes zijn gericht op het karakteriseren en kwantificeren van grote clusters biologische moleculen. De belangrijkste zijn *genomica* (het meten van het hele humaan genoom) of *proteomica* (het meten van alle eiwitten in bepaald weefsel, zoals bloed, witte bloedcellen of postmortemhersenweefsel). De plek die deze systeembioologische onderzoekstechnieken in ons veld innemen, is in volle ontwikkeling.

Hypothesegereven onderzoek in de psychiatrie

Als psychiatrisch wetenschappelijk onderzoekers willen we de etiopathogenese van psychiatrische aandoeningen en de daaruit voortvloeiende behandelmogelijkheden begrijpen. De vooruitgang hierin is afhankelijk van tal van factoren. Hypothesegereven onderzoek wordt immers gestuurd door huidige dominante theorieën over de aandoening, veelbelovende nieuwe inzichten, de vertaalmogelijkheden naar effectieve behandelingen (en de daaraan gelinkte economische drijfveren), maar ook door beschikbare methodologieën. Hoewel alsmear meer wetenschappelijke publicaties het daglicht zien, komen de nieuwe inzichten maar druppelsgewijs naar boven. Het onderzoeksveld blijft veelal circuleren rond dezelfde predisponerende theorieën over een aandoening, zelfs als die zich niet lijken te vertalen in betere behandelstrategieën.

Als we bijvoorbeeld kijken naar het schizofrenieonderzoek is de ontdekking van de werkzaamheid van het allereerste antipsychoticum chloorpromazine door Pierre Deniker en Jean Delay in 1952 een ware omwenteling geweest. Deze doorbraak leidde tot de dopaminehypothese, tot op heden nog steeds één van de meest dominante theorieën over schizofrenie (Howes & Kapur 2009). Alle farmaca die op de markt verschenen ter behandeling van schizofrenie tussen 1952 en 2009 stoelen op hetzelfde principe, namelijk het (al dan niet partieel) antagoneren van de dopaminereceptor. Olanzapine, quetiapine en paliperidon, farmaca die 40-50 jaar na de ontdekking van het eerste antipsychoticum op de markt verschenen, zijn nog steeds de meest verkochte middelen bij deze aandoening. Echter, aangezien antipsychotica voornamelijk effecten hebben op de psychotische symptomen, maar amper of niet op de meer invaliderende negatieve en cognitieve symptomen (Abou-Setta e.a. 2012), zijn farmaca met andere werkingsmechanismen hoogst noodzakelijk.

Door de jaren werden ook andere onderzoekrichtingen verkend. Denk aan onderzoek naar de rol van andere neurotransmitters zoals serotonine en glutamaat, maar ook GABA en acetylcholine (Yang & Tsai 2017). Deze richtingen hebben zich vooralsnog niet vertaald in nieuwe werkzame behandelvormen.

Desalniettemin, veel meer onderzoek bleef gericht op de rol van dopamine bij de aandoening. Een PubMed-search leert ons dat er maar liefst 9216 publicaties bestaan over dopamine en schizofrenie, waarvan meer dan 7500 na 1992, 40 jaar na de introductie van het eerste antipsychoticum.

De dopaminetheorie van schizofrenie illustreert dus duidelijk dat huidige dominante theorieën zelfbevestigend onderzoek blijven stimuleren, hoewel de klinische realiteit ons dwingt tot verruiming van het vizier en nieuwe benaderingen.

Uiteraard ontbreekt het zeker niet aan originele en nieuwe hypothesen, die ook met elegant onderzoek benaderd werden. Er zijn echter zeer veel scharnierpunten tussen preliminaire (pre)klinische beloftevolle bevindingen en een klinisch werkzame behandelvorm waar het kan mislopen. Bovendien stellen sommigen dat met de neurotransmitter-gedreven hypothesen (ook de monoaminehypothesen over majeure depressie) het laaghangend fruit reeds weggeplukt werd, en dat voor verdere vooruitgang een grondig begrip van andere, minder voor de hand liggende intra- en intercellulaire mechanismes noodzakelijk is. Zo blijft het onderzoek afhangen van de huidige inzichten om de onderzoeker te oriënteren op nieuwe beloftevolle richtingen.

Opkomst van de -omica-methodes

Vooruitgang in het onderzoeksveld hangt eveneens samen met de methodologieën en technologische mogelijkheden. Biomarkergericht onderzoek in het recente verleden eiste een gerichte focus, aangezien niet elk gen, eiwit of metabool proces onderzocht kon worden. Daarom ging elk onderzoek uit van een a priori vastgelegde tunnelvisie die tot een 'hit-or-miss'-resultaat leidde: de hypothese werd bevestigd of gefalsificeerd.

Recente ontwikkelingen in onderzoeksmethodologie brengen hier echter verandering in. Huidige methodes laten het inmiddels wél toe om alle genen te onderzoeken in het menselijk genoom, het onderzoeksdomein van de genomica. De tijd en de financiën die ermee gemoeid zijn om het hele genoom te scannen zijn bovendien drastisch geëvolueerd, waardoor de laatste jaren meerdere genomwijde associatiestudies (GWAS) met grote populaties verricht zijn. Door de genetische variatie van het hele genoom te onderzoeken, gaan we niet uit van een voorafgaande hypothese, maar hanteren we een atheoretische benadering van alle beschikbare data. Met deze methode volgen we dus niet een hypothese, maar volgen we statistisch waar de data ons leiden. In een tweede fase kan dit tot nieuwe hypothesen leiden, die we vervolgens met traditionele onderzoeksmethodes toetsen.

Ik illustreer dit met een inmiddels bekend voorbeeld. In de grootste GWAS-studie die in een populatie van patiënten met schizofrenie werd uitgevoerd (Schizophrenia Working Group 2014) identificeerde men een relatief nieuw gen dat codeert voor een immuungerelateerd eiwitcomplex, het *major histocompatibility complex* (MHC). In een baanbrekende vervolgstudie toonden Sekar e.a. (2016) aan dat dit overactief gencomplex verantwoordelijk is voor complement 4, een proteïne dat op zijn beurt synapsverbindingen markeert om 'bijgesnoeid' te worden, het *synaptic pruning*. Dit mechanisme ligt wellicht ten grondslag aan de grote neurobiologische veranderingen tijdens het verloop van schizofrenie. Het is de vraag of dit nieuwe inzicht zich zal vertalen in een toegepaste behandeling, maar het illustreert dat een atheoretische benadering van 'big data' tot boeiende, nieuwe theorieën kan leiden, die vervolgens met de traditionele wetenschappelijke methodes verder uitgediept kunnen worden. Soms komen die nieuwe inzichten uit een onverwachte hoek.

LITERATUUR

- Abou-Setta AM, Mousavi SS, Spooner C, Schouten JR, Pasichnyk D, Armijo-Olivo S, e.a. First-generation versus second-generation antipsychotics in adults: comparative effectiveness. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549-62.
- Lambert G. Learning from our GWAS mistakes: from experimental design to scientific method. *Biostatistics* 2012; 13: 195-203.
- 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.
- Yang AC, Tsai S. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1689.

AUTEUR

MANUEL MORRENS, psychiater, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen, en Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Antwerpen, campus Duffel.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof.dr. M. Morrens, CAPRI, Universiteit Antwerpen, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, België.
E-mail: manuel.morrens@uantwerpen.be

Strijdige belangen: Manuel Morrens ontving financiële middelen voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek van Janssen-Cilag Belgium.

TITLE IN ENGLISH

The '-omics' within psychiatry: enrichment of an atheoretical research approach

Naast genomica komen er andere ‘-omica’-methodes met een sneltreinvaart op: onder andere proteomica en *metabolomica* (het analyseren van alle metaboliëten binnen een biologisch systeem). Stel je voor, een proteomica-analyse van een klein stukje hersenweefsel van patiënten met schizofrenie resulteert in een lijst van 5000 aanwezige eiwitten, waarvan er 200 te veel of te weinig aanwezig zijn, vergeleken met hersenen van een controlegroep. Vervolganalyses vertellen welke van deze eiwitten samenhangen in een signaalroute, en zo kan je aan de hand van bestaande digitale bibliotheken aftoetsen welke hogerop liggende biologische processen deze veranderingen zouden kunnen teweegbrengen. Voor je het weet heb je een nieuwe biomarker te pakken waar amper naar gekeken werd.

Valkuilen en voordelen

Deze -omica-analyses hebben natuurlijk valkuilen (Lambert 2012). Doordat het zuiver exploratieve, observationele studies zijn, moeten we de resultaten altijd met argusogen bekijken, en zijn ze eerder het begin van een traject dan een eindpunt. De kans op fout-positieve resultaten is groter en er is altijd kans dat de gevonden resultaten samenhangen met andere ziektegebonden aspecten (bijv. medicatie of comorbiditeit). De variabiliteit die bij (groepen van) aandoeningen als schizofrenie optreedt, is aanzienlijk, en kan dus de resultaten beïnvloeden.

Daar staat een ander punt tegenover. Aangezien er geen hypothese is, worden er soms ook minder assumpties gedaan, met mogelijk minder selectiebias als gevolg van een onderzoeksopzet. Zo kunnen strikte in- en exclusiecriteria van een studie de vertaalbaarheid naar de bredere patiëntengroep zeer beperken. Bij een atheoretische benadering met een genomica- of proteomica-analyse spelen deze elementen veel minder een rol. De resultaten uit -omica-onderzoek moeten we zien als interessante signalen die voeding kunnen geven voor nieuwe te onderzoeken hypothesen.

Omarmen

Ik denk dat we deze nieuwe technieken moeten omarmen en als psychiaters het multidisciplinaire onderzoek moeten opzoeken. Immers, zonder genetici, biomedici en andere specialisten die zich deze methodes eigen gemaakt hebben, is er geen beginnen meer aan. Zo kunnen we nieuwe, verfrissende onderzoeksideeën ontdekken die tot adequatere behandelvormen zouden kunnen leiden, die na meer dan een halve eeuw eindelijk de patiënt weer verder zouden kunnen helpen.