

Van genetische bevindingen naar de klinische praktijk van de psychiater: hoe genetica precisiepsychiatrie mogelijk kan maken¹

D. SCHIJVEN, J.R. ZINKSTOK, J.J. LUYKX

ACHTERGROND Over genetische determinanten van psychiatrische aandoeningen wordt steeds meer bekend, maar het is voor veel psychiaters nog niet duidelijk hoe deze bevindingen zich vertalen naar de klinische praktijk.

DOEL Ten eerste nieuw inzicht verschaffen in de mate van genetische overlap tussen psychiatrische aandoeningen onderling en tussen psychiatrische en neurologische aandoeningen. Ten tweede een vertaalslag maken van dergelijke nieuwe en eerdere bevindingen naar de klinische praktijk van de psychiater.

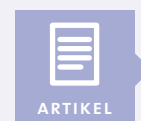
METHODE Eerst verrichtten we genetische analyses, zowel op gebied van schizofrenie als traumagevoeligheid. Daarna deden we onderzoek naar genetische overlap tussen schizofrenie en amyotrofische laterale sclerose (ALS). Ten slotte onderzochten we voor welke gebieden van de psychiatrie bevindingen in de psychiatrische genetica van nut zijn.

RESULTATEN We vonden op basis van genetische data aanwijzingen dat synaptische processen in dopaminerge, acetylcholinerge en glutamaterge neuronen betrokken zijn bij schizofrenie. Ook toonden we een significante genetische overlap tussen schizofrenie en ALS aan, de eerste gevonden genetische overlap tussen een neurodegeneratieve en psychiatrische aandoening. Op basis van systematisch onderzoek naar relevante, recente literatuur concluderen we dat genetische overlapbevindingen in de psychiatrie van nut kunnen zijn voor diagnostiek, voorspellen van beloop en behandeling van de individuele patiënt.

CONCLUSIE Wij voorspellen op basis van onze en eerdere bevindingen uit de psychiatrische genetica dat precisiepsychiatrie de komende jaren in toenemende mate mogelijk zal worden, o.a. door verbeteren van diagnostiek en door het nauwkeuriger voorspellen van ziektebeloop en respons op psychofarmaca. Bovendien kunnen psychiaters deze inzichten bij genetische counseling gericht inzetten om patiënten en familieleden beter voor te lichten en te begeleiden.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)9, 776-783

TREFWOORDEN genetisch, genetische counseling, polygenetisch, precisiepsychiatrie, psychiatrie



ARTIKEL



Omstreeks het midden van de negentiende eeuw observeerde en rapporteerde Gregor Mendel, een Tsjechische monnik, de overerving van waarneembare eigenschappen (het fenotype) in opeenvolgende generaties van erwten-

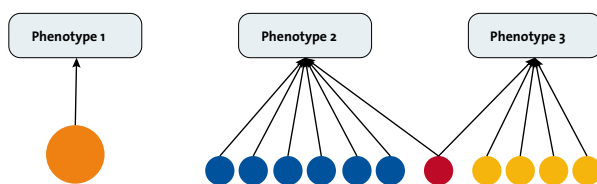
planten. Zijn waarnemingen stonden aan de basis van de zoektocht naar de drager van deze erfelijke informatie. Dat resulteerde ongeveer een eeuw later in de ontdekking van het molecuul desoxyribonucleïnezuur (DNA) (enkele

gemarkeerde termen worden in **TABEL 1** toegelicht).

DNA bevat de genetische code, opgebouwd uit een opeenvolgende sequentie van bouwstenen: nucleotiden. Het humane genoom bestaat uit ongeveer 3 miljard van deze bouwstenen. Hoewel deze genetische code grotendeels overeenkomt tussen mensen, bevat deze ook een aanzienlijke hoeveelheid variatie. Genetische variatie resulteert in variatie in het fenotype, omdat varianten invloed hebben op genen die coderen voor eiwitten waarmee alle biologische processen in het lichaam gereguleerd worden. Omdat het DNA, en daarmee genetische variatie, wordt doorgegeven aan nakomelingen zijn veel fenotypes erfelijk.

Veel van de genetische variatie resulteert in fenotypes die over het algemeen niet nadelig zijn (zoals oogkleur of lengte), maar er zijn ook varianten die het risico op ziekten vergroten. Sommige varianten hebben een dusdanig groot effect op een gen, eiwit of biologisch proces dat het dragen van één dergelijke variant al ziekte veroorzaakt. Echter, veel complexe ziekten (waaronder ook veel psychiatrische en neurologische aandoeningen) worden veroorzaakt door meerdere varianten die elk kleine effecten sorteren (**FIGUUR 1**). Van dit soort varianten komt het enkel-nucleotid polymorfisme (*single nucleotide polymorphism*; SNP, uitspraak: snip) het meest voor in het DNA: iedere persoon draagt miljoenen SNP's en deze komen dus ook zeer frequent voor in een populatie. SNP's zijn de genetische varianten die aan de basis staan van al het beschreven onderzoek in dit artikel.

FIGUUR 1 De mogelijke relaties tussen genotypes/genetische varianten (bollen) en fenotypes.



De grootte van de bollen geeft het relatieve effect op het fenotype aan. Fenotype 1 wordt veroorzaakt door een genetische variant met groot effect (monogenetisch fenotype; oranje bol). Fenotypes 2 en 3 worden veroorzaakt door meerdere genetische varianten (blauwe en gele bollen) die elk een klein effect sorteren, maar die tezamen (mogelijk ook door omgevingsfactoren) in een ziekte kunnen resulteren (polygenetische aandoeningen). Ten slotte bestaan er ook genetische varianten die zowel met fenotype 2 als met fenotype 3 zijn geassocieerd (pleiotropie; rode bol). SNP's die gevonden worden in genetische onderzoeken zijn niet altijd zelf verantwoordelijk voor fenotypes; het kan ook dat genetische varianten die samen met SNP's worden overgeërfd ziekten veroorzaken.

AUTEURS

DICK SCHIJVEN, onderzoeker, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht Hersencentrum, Universiteit Utrecht, Utrecht; thans: data-analist en databasemanager, Max Planck Institute for Psycholinguistics, Nijmegen.

JANNEKE R. ZINKSTOK, psychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie en Hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

JURJEN J. LUYKX, psychiater en neurowetenschappelijk onderzoeker, afd. Psychiatrie en afd. Translationele neurowetenschappen, UMC Utrecht Hersencentrum, Universiteit Utrecht, Utrecht, en opleider, GGNet, Warnsveld.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. J.J. Luykx.

E-mail: j.luykx@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-3-2020.

De genetische code van de mens is geheel in kaart gebracht, waardoor locaties van SNP's (grotendeels) bekend zijn. Relatief nieuwe technieken maken het mogelijk om de genetische code op deze locaties af te lezen. Met genomwijde associatiestudies (GWAS'en) kan getest worden of bepaalde SNP's vaker voorkomen in combinatie met een fenotype of ziekte, door de genetische code op de afgelezen locaties tussen duizenden individuen met en zonder ziekte te vergelijken. GWAS'en markeren kleine gebieden op het DNA (loci, enkelvoud: locus) die informatie kunnen bevatten over betrokken genen, met als uiteindelijk doel om biologische processen te identificeren die verstoord zijn in ziekten en daarmee het ontstaan ervan te verklaren en de ontwikkeling van medicijnen te bevorderen.

Doel en opbouw artikel

In dit artikel beschrijven wij de in het proefschrift genoemde en recent ontwikkelde statistische methodes toegepast op fenotypes die voor de psychiatrie van belang zijn om zo tot een beter begrip te komen van deze aandoeningen. Vervolgens beschrijven wij de belangrijkste technieken om genetische overlap tussen aandoeningen te kwantificeren. Dit is van belang voor de psychiatrie omdat gebleken is dat niet alleen symptomen tussen aandoeningen overlappen, maar ook genetische determinanten van ziekte.

Verder beschrijven we dat niet alleen tussen psychiatrische aandoeningen onderling, maar ook tussen een psychiatrische aandoening enerzijds en een neurologische aandoening anderzijds genetische overlap is gevonden. Zo waren

de twee doelen van de artikelen beschreven in het proefschrift: 1. meer inzicht verkrijgen in biologische processen die een rol spelen bij losse psychiatrische aandoeningen en; 2. meer te weten komen over de genetische overlap tussen psychiatrische aandoeningen.

We hopen met de beschrijving van relevante termen en informatie over de genetica van bepaalde psychiatrische aandoeningen in dit artikel bij te dragen aan een beter begrip van genetica bij psychiaters. Vele van de aandoeningen die wij als psychiaters vaak tegenkomen, kunnen met genetisch onderzoek beter begrepen worden. Uiteindelijk kan dat begrip hopelijk bijdragen aan betere diagnostiek en behandeling.

We sluiten af met bespiegelingen over hoe we als psychiaters in onze consulten een bijdrage kunnen leveren aan betere psycho-educatie, door bijv. de juiste informatie in begrijpelijke termen aan patiënt en familie te geven.

Bevindingen bij schizofrenie en trauma-gevoeligheid

Waarom richtten we ons in het ontwerpen van onze studies op schizofrenie en trauma-gevoeligheid? We kozen schizofrenie als aandoening voor bio-informatische analyses gericht op de betrokken biologische systemen gezien de grote beschikbare GWAS'en met duidelijk betrokken SNP's (Pardinas e.a. 2018). Omdat nog niet veel bekend is over wat die betrokken SNP's ons vertellen over betrokken systemen besloten we juist te onderzoeken welke biologische routes (*pathways*) op basis van SNP-data betrokken lijken. Voor trauma-gevoeligheid kozen we om juist een tegenovergestelde reden: daar er weinig bekend is over genetische determinanten van trauma-gevoeligheid bedachten we alternatieve methodes voor een klassieke GWAS om meer inzicht in genetische associaties met trauma-gevoeligheid te vergaren.

Voor schizofrenie zijn GWAS'en tot op heden zeer succesvol geweest en er zijn inmiddels meer dan 150 loci ontdekt die significant geassocieerd zijn met de ziekte (Pardinas e.a. 2018). Verrijkingsanalyses, waarbij de accumulatie van geassocieerde SNP's in sets van genen betrokken bij biologische processen wordt getest, kunnen bestaande theorieën over de biologische oorzaak van schizofrenie vanuit een genetisch perspectief ondersteunen en de ontwikkeling van nieuwe hypothesen bevorderen.

In het betreffende artikel dat onderdeel is van het proefschrift beschrijven we een dergelijke verrijkingsanalyse gebaseerd op de resultaten van de grootste GWAS over schizofrenie (Schijven e.a. 2018). Het vernieuwende aan onze methode was dat we alle methodes die op dat moment beschikbaar waren om pathway-analyses te doen, hebben toegepast op de grootste GWAS-dataset voor schizofrenie.

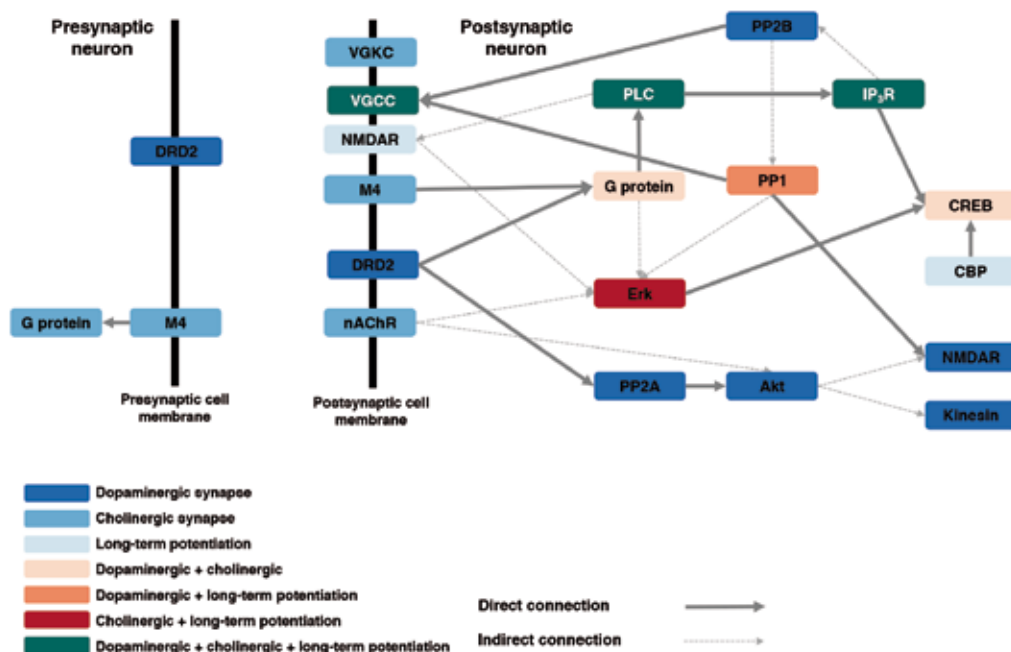
Zo pasten we eerst *multi-marker analysis of genomic annotation* (MAGMA, <https://ctg.cncr.nl/software/magma>, software die het mogelijk maakt om meer te begrijpen over de biologische implicaties van genetische associaties die de gebruiker invoert) toe en vonden verrijking van veelvoorkomende genetische varianten betrokken bij synaptische plasticiteit en neurondifferentiatie. Daarna valideerden we onze bevindingen met MAGMA, *meta-analysis gene-set enrichment of variant associations* (MAGENTA, <https://software.broadinstitute.org/mpg/mageta/>, software die betrokken biologische processen op basis van genotypische associaties die de gebruiker invoert, inzichtelijk maakt) en *interval enrichment analysis* (INRICH, <https://atgu.mgh.harvard.edu/inrich/>, software die groepen van genen geassocieerd met een bepaalde aandoening kan vinden op basis van genetische associaties die de gebruiker invoert) op data uit de Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG, <https://www.genome.jp/kegg/>, software die moleculaire systemen inzichtelijk maakt).

Samengevat vonden we een significante verrijking van met schizofrenie geassocieerde varianten in genen die betrokken zijn bij synaptische processen in neuronen waarin de neurotransmitters dopamine, acetylcholine en glutamaat een rol spelen (zie FIGUUR 2, waarin de routes worden getoond die het sterkst met schizofrenie waren geassocieerd, inclusief hun onderlinge samenhang).

Hoeveel statistische power we hebben om geassocieerde SNP's te vinden met GWAS'en, wordt onder andere beïnvloed door de nauwkeurigheid waarmee het bestudeerde fenotype is gemeten. Over het algemeen wordt in GWAS'en van ziekten klinische diagnose als dichotoom fenotype gebruikt (ziek of gezond). Maar een klinisch ziektebeeld (bijvoorbeeld een stressgerelateerde psychiatrische aandoening) is vaak heterogeen en een diagnose is geen duidelijke maat voor onderliggende biologische processen.

In een andere studie zochten we daarom naar SNP's en genen onderliggend aan stressregulatie en de ontwikkeling van gerelateerde psychische aandoeningen bij een militair cohort dat was uitgezonden naar Afghanistan (Schijven e.a. 2019a). Daartoe implementeerden we meerdere longitudinaal gemeten, stressgerelateerde, kwantitatieve fenotypes (metingen van stresshormonen en psychiatrische vragenlijsten vóór en na uitzending) in een GWAS. We ontdekten één locus dat we konden koppelen aan twee nabijgelegen genen (INTS8 en TP53INP1). Deze genen lieten een sterke associatie zien in onafhankelijke GWAS'en van andere stressgerelateerde fenotypes zoals slapeloosheid, hoge bloeddruk en geheel welbevinden. Verder onderzoek kan aantonen wat de precieze rol van dit locus of deze genen is/zijn in stressregulatie en daaraan gerelateerde psychiatrische aandoeningen.

FIGUUR 2 Componenten van routes (pathways) die in onze studie (Schijven e.a. 2018) significant geassocieerd bleken met schizofrenie, inclusief hun verbindingen.



De pijlen geven de communicatie tussen de verschillende systemen aan (doorgetrokken lijn: directe interactie; onderbroken lijn: indirecte interactie).

DRD2: dopaminereceptor D2; M4: muscarine-acetylcholinereceptor M4; G protein: guaninenucleotide-bindend eiwit; VGKC: voltage-gated kaliumkanaal; VGCC: voltage-gated calciumkanaal; NMDAR: N-methyl-D-aspartaatreceptor; nAChR: nicotine-acetylcholinereceptor; PP2A: proteïne fosfatase 2A; Akt: proteïne kinase B; Erk: extracellulair signaal-gereguleerde kinase; CREB: cAMP-respons element-bindend proteïne; CBP: CREB-bindend proteïne; PP1: proteïne fosfatase 1; PLC: fosfolipase C; IP₃R: inositoltrisfosfaatreceptor; PP2B, proteïne fosfatase 2B.

Vervolgens onderzochten we of het risico op het ontstaan van posttraumatische stressstoornis (PTSS) en depressie na uitzending voorspeld kan worden aan de hand van genetische risicofactoren voor deze ziekten. Hiertoe berekenden we, op basis van bestaande grote GWAS'en voor PTSS en depressie, polygenetische risicoscores (PRS'en) en testten we de associatie tussen PRS'en en de ontwikkeling van symptomen van deze aandoeningen bij militairen na uitzending. Omdat PRS'en het gecombineerde effect van duizenden SNP's vangen (die afzonderlijk erg kleine risicoverhogende effecten hebben), reflecteren ze het algehele genetisch risico op een aandoening. Ook onderzochten we de interactie van genetisch risico met jeugdtrauma en trauma gedurende uitzending, omdat dit belangrijke modulators zijn voor de ontwikkeling van PTSS en depressie. Met de huidige datasets konden we de ontwikkeling van deze psychiatrische aandoeningen na uitzending echter niet verklaren (Schür e.a. 2019). Dit kan impliceren dat de huidige PRS'en nog niet accuraat genoeg zijn om vóór uitzending aan de hand van genetisch risico te voorspellen wie een grotere kans heeft op het ontstaan van psychische klachten.

Genetische overlap tussen psychiatrische aandoeningen

Omdat veel ziekten een complexe genetische achtergrond hebben waarin veel varianten een rol spelen is het niet uitzonderlijk dat bepaalde varianten pleiotrope effecten hebben, waarbij één genetische variant geassocieerd is met meerdere ziekten. Dit is typisch het geval voor psychiatrische stoornissen, die onderling veel sterker genetisch gecorreleerd zijn dan bijvoorbeeld neurologische aandoeningen. Pleiotropie impliceert dat ziekten genetische risicofactoren en onderliggende biologie delen, en zo ontstaan mogelijkheden voor gecombineerde analyses van ziekten. Als voorbeeld kan men de genetische correlatie tussen ziekten beschrijven en kan men SNP's ontdekken die een rol spelen bij twee of meer aandoeningen. In een review (Schijven e.a. 2019b) beschrijven we de frequentst gebruikte methoden om genetische correlatie en pleiotropie te onderzoeken met GWAS-datasets, te weten:

1. genetische correlaties, die men weergeeft door een waarde tussen -1 en 1, d.w.z. in welke mate aandoeningen genetische risicovarianten, en dus erfelijkheid, delen (gereflecteerd in een positieve genetische correlatie).

tie); ofwel in welke mate varianten die risicoverhogend zijn voor een aandoening, juist beschermend zijn voor een andere (gereflecteerd in een negatieve genetische correlatie);

2. PRS'en, zoals eerder benoemd, die ook gebruikt kunnen worden om de voorspellende waarde van het dragen van risicoallelen geassocieerd met een aandoening te onderzoeken op de aanwezigheid van of het risico op een andere aandoening;
3. gecombineerde associatieanalyses (bijv. meta-analyse) van genetische datasets van twee of meer aandoeningen, waarbij men specifieke genetische loci met een overeenkomstig of tegengesteld effect op meerdere aandoeningen kan ontdekken die door een gebrek aan statistische power niet in associatiestudies van individuele aandoeningen worden gevonden.

Er zijn ook andere technieken om pleiotropie en genetische overlap tussen aandoeningen te onderzoeken. Een veel gebruikte is mendeliaanse randomisatie (MR). MR wordt gebruikt om causaliteit van genetische polymorfismen die meerdere aandoeningen beïnvloeden, te onderzoeken. Kort gezegd werkt MR zo. Stel je wil weten of C-reactief proteïne (CRP)-veranderingen in bloed worden veroorzaakt door schizofrenie of dat schizofrenie CRP-veranderingen in bloed geeft. Omdat zieke mensen in het algemeen een hoog CRP kunnen hebben door ziekteprocessen of medicatiegebruik, zou vertekening kunnen optreden als je een associatietest doet tussen CRP in bloed en schizofrenie. Bovendien zijn de aantallen dan vaak te klein om een effect te vinden. Door in plaats van naar bloed te gaan kijken naar de SNP's die met CRP-concentraties in bloed zijn geassocieerd, kom je los van zogenaamde *state*-invloeden en kijk je puur naar de *trait* CRP (immers, DNA is onveranderlijk). Dergelijke studies zijn bovendien meestal gebaseerd op vele duizenden deelnemers. Vervolgens kun je de associatie tussen deze SNP's geassocieerd met CRP en schizofrenie gaan onderzoeken. Een ander voorbeeld is een recente studie waarin men dankzij MR aantoonde dat dyslipidemie geassocieerd is met schizofrenie, los van medicatiegebruik (Lin e.a. 2019).

Genetische overlap tussen schizofrenie en ALS

Eerder onderzoek met testen van genetische correlaties heeft aangetoond dat er op dat niveau weinig overlap lijkt te bestaan tussen psychiatrische en neurologische aandoeningen (Brainstorm Consortium e.a. 2018). De psychiatrie en de neurologie worden ook door klinici vaak als twee losstaande klinische gebieden gezien, ondanks de aanwezigheid van symptomatische overeenkomsten tussen ziekten. Zo krijgt ongeveer 34% van de patiënten met amyotrofische laterale sclerose (ALS) gedurende het verloop van de ziekte cognitieve symptomen en komen in families

van patiënten met ALS vaker psychose en gerelateerde aandoeningen zoals schizofrenie voor (Byrne e.a. 2013).

Deze klinische observaties, het ontbreken van ALS in de Brainstormstudie waaraan wij al refereerden en de beschikbaarheid van recent verzamelde en zeer grote GWAS-datasets waren voor ons aanleiding om mogelijk gedeeld genetisch risico tussen ALS en schizofrenie te onderzoeken. We toonden een genetische correlatie van 14% aan en vonden loci die met zowel ALS als schizofrenie geassocieerd zijn (McLaughlin e.a. 2017).

In deze studie hebben we ook berekend wat het risico is op ALS gegeven een bepaalde polygenetische score voor schizofrenie. Het is namelijk mogelijk om een cohort op basis van polygenetische scores voor schizofrenie op te delen in decielen: het laagste deciel omvat de individuen met de laagste polygenetische risicoscores voor schizofrenie en het hoogste deciel degenen met de hoogste scores. Zo vonden we dat met elk hoger deciel het risico op ALS toeneemt, van een oddsratio (OR) van 1,1 in het derde deciel tot een OR van bijna 1,3 in het hoogste deciel.

Gezien de relatief lage lifetimeprevalentie van beide ziekten zullen ze niet vaak samen voorkomen, maar de bevinding kan wel van belang zijn vanuit een meer pathofysiologisch oogpunt. Zo kan het zijn dat de cognitieve symptomen die bij beide aandoeningen voorkomen te maken hebben met deze genetische overlap en dus mogelijk gedeelde biologie. Daarnaast lieten we zien dat ALS niet significant genetisch correleert met andere psychiatrische ziekten, hetgeen aannemelijk maakt dat de gevonden overlap in veelvoorkomende genetische varianten met schizofrenie niet door kans of een statistische fout is beïnvloed.

Dit is de eerste keer dat genetische overlap tussen een neurodegeneratieve en psychiatrische ziekte is beschreven. De bevindingen geven wat ons betreft aanleiding om verder onderzoek te doen naar het onderliggende biologische mechanisme van deze overlap. Bovendien maakt dit onderzoek inzichtelijk waarom het van belang kan zijn om psychische symptomen die optreden in het beloop van ALS meer aandacht te geven.

Naar precisiepsychiatrie

Regelmatig zijn psychiaters en andere artsen sceptisch over de opbrengst van genetische bevindingen. Deze kritiek is deels terecht omdat genetische bevindingen na publicatie niet de volgende dag in de klinische praktijk toepasbaar zijn. Soms is de afstand tussen genetische bevindingen en de kliniek echter niet heel groot.

Als voorbeeld noemen we de al beschreven PRS'en. In ons artikel (Schijven e.a. 2019b) beschrijven we hoe PRS'en informatief zijn gebleken voor diagnostiek, prognostiek en behandeling. Voor diagnostiek is gebleken dat hoge

PRS'en voor schizofrenie (dus: relatief veel 'gevoeligheids-genen' voor schizofrenie) bij patiënten met een bipolaire stoornis zijn geassocieerd met relatief veel en ernstige psychotische symptomen (Allardyce e.a. 2018).

Als voorbeeld voor prognostiek is gevonden dat patiënten met een eerste psychotische episode die een hoge schizofrenie-PRS blijken te hebben, relatief vaker een chronische psychotische stoornis krijgen dan patiënten met een eerste psychose en een lage PRS voor schizofrenie (Vassos e.a. 2017).

Op het gebied van behandeling kunnen genetische overlapbevindingen nuttig zijn voor het voorspellen van zowel medicatie-effect als bijwerkingen. Zo hebben patiënten met een bipolaire stoornis een relatief hoge schizofrenie-PRS een kleinere kans om op lithium te reageren dan patiënten met een relatief lage schizofrenie-PRS (International Consortium on Lithium Genetics e.a. 2018). Pleiotropie kan een rol spelen bij bijwerkingen: een genetisch locus geassocieerd met bijwerkingen op statines blijkt ook sterk te correleren met neutropenie door clozapine (Legge e.a. 2017).

Wij hopen geïllustreerd te hebben hoe onderzoek naar bepaalde psychiatrische dichotome of kwantitatieve fenotypes kan bijdragen aan een beter begrip van de grondslagen van deze aandoeningen en eigenschappen. Verder hebben we laten zien hoe onderzoek naar genetische overlap tussen aandoeningen kan bijdragen aan betere diagnostiek, prognostiek en behandeling van psychiatrische aandoeningen. De komende jaren wordt hopelijk de vertaalslag van dergelijke onderzoeken naar de kliniek van alledag gerealiseerd.

Een vorm van precisiepsychiatrie waaraan je hier zou kunnen denken is het gericht inzetten van genomische diagnostiek. Het verrichten van een GWAS inclusief genereren van de data kost tegenwoordig niet meer dan € 35,- per persoon, hetgeen vele malen goedkoper is dan een dag opname, ineffectieve medicatie of een ernstige bijwerking. Dankzij een GWAS kan snel een PRS voor verschillende fenotypes, zoals respons en veelvoorkomende bijwerkingen, worden gegenereerd. Hierdoor kunnen we een betere inschatting maken met welke medicatie een bepaalde patiënt met een psychose het best kan starten. Hoewel we vermoedelijk nooit met 100% zekerheid respons en bijwerkingen kunnen voorspellen, zal enige toename in accuratesse al veel leed kunnen besparen, tegen lage kosten voor de maatschappij en gezondheidszorg.

Het is niet onaannemelijk dat zeldzame bijwerkingen ook door zeldzame genetische varianten worden veroorzaakt, reden waarom voor dergelijke bijwerkingen niet zozeer PRS als wel associatietesten met zeldzame genetische varianten van nut kunnen zijn. In het UMCU lopen op dit moment meerdere onderzoeken naar het voorspellen van zeldzame

en frequente bijwerkingen en respons op vooral clozapine (www.clozinstudy.com).

Om dergelijke PRS-testen naar de klinische praktijk te brengen zal het eerst nodig zijn dat onderzocht wordt welke invloed genetisch testen op de kwaliteit en leven van een patiënt zal hebben. Met de toenemende bevindingen op het vlak van psychiatrische genetica ontstaat ruimte voor het aanbieden van genetische counseling specifiek voor psychiatrische aandoeningen.

In het UMCU bieden we dergelijke consulten aan, in de context van het 'spreekuur psychiatrie en erfelijkheid' waar psychiaters nauw samenwerken met klinisch genetici. Het doel van deze zorg is patiënt en familie goed voor te lichten over de implicaties van psychiatrisch-genetische bevindingen en hoe deze de patiënt ten goede kunnen komen op het gebied van diagnostiek, voorspellen van beloop en behandeling.

Ook kunnen we tijdens dergelijke consulten bespreken hoe psychiatrische aandoeningen ontstaan, door bijv. over 'ervaringen' i.p.v. 'omgevingsfactoren' te spreken omdat gebleken is dat patiënten divergerende associaties bij het woord 'omgevingsfactoren' hebben (Austin & Peay 2006). Door te bespreken bij welke aandoeningen genetische mechanismen betrokken zijn en ook te melden dat deze mechanismen vaak niet worden overgeërfd, hopen we patiënten en families te helpen.

Immers, een beter begrip van psychiatrische genetica kan er in de spreekkamer voor zorgen dat de psychiater in heldere taal kan bespreken wat de stand van zaken is op dit gebied en waar de patiënt mogelijk (in de toekomst) iets aan heeft. Van goede psycho-educatie is immers al lang gebleken dat het de patiënt en zijn/haar familie ten goede komt.

Conclusie

Bevindingen uit de psychiatrische genetica kunnen al op korte termijn bijdragen aan precisiepsychiatrie door ziektebeloop en kans op bijwerkingen (deels) te voorspellen. Voor deze vertaling naar de klinische praktijk is onderzoek naar de impact van genetische informatie op kwaliteit van leven van patiënten en familie hard nodig. Hopelijk zullen de komende jaren kruisbestuiving tussen deze twee velden (genetische biostatistiek en onderzoek naar kwaliteit van leven) laten zien zodat we genetische counseling toenevend kunnen doorvoeren in de zorg voor patiënten met psychiatrische aandoeningen.

NOOT

1 Deze bijdrage is deels gebaseerd op de Nederlandse samenvatting van het proefschrift 'Single- and cross-disorder genome-wide studies in psychiatry and neurology' van Dick Schijven (<http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/376440>).

TABEL 1 Verklarende begrippenlijst

- **Desoxyribonucleïnezuur** (DNA): groot molecuul wat bestaat uit twee strengen die een karakteristieke dubbele helix vormen en is opgebouwd uit nucleotiden; drager van de ‘genetische code’.
- **Single nucleotide polymorphism** (SNP): een variatie in het DNA die één nucleotide (bouwsteen) beslaat (bijvoorbeeld: ...ATCGGCT... en ...ATCGGAT...) en in > 1% van de individuen in een populatie voorkomt.
- **Genetische correlatie**: de mate waarin twee fenotypes onderliggende erfelijke factoren delen.
- **Genoom**: de complete genetische samenstelling van een organisme.
- **Genoomwijde associatiestudie** (GWAS): een hypothesevrije studie waarin de associatie van (meestal miljoenen) enkelnucleotidepolymorfismen, verspreid over het genoom, met een gemeten fenotype wordt onderzocht.
- **Mendeliaanse randomisatie** (MR, zoals gebruikt in de genetica): een statistische methode om het causale verband tussen aandoeningen te onderzoeken door de associatie van genoomwijd significante loci met het ene fenotype te toetsen op associatie met het andere fenotype. Een voorbeeld is het verband tussen CRP en schizofrenie: door naar CRP in bloed te kijken zou voornamelijk naar de state worden gekeken, terwijl statistische analyse van genetische varianten geassocieerd met CRP-concentraties in bloed iets zeggen over de trait CRP, waarvan vervolgens de associatie met schizofrenie kan worden getoetst.
- **Locus**: een gebied of positie op een chromosoom of gen, in de context van GWAS vaak een met het bestudeerde fenotype geassocieerd gebied in het genoom.
- **Pleiotropie**: het verschijnsel waarbij een gen, of een genetische variant, een invloed heeft op meerdere fenotypes.
- **Polygenetische risicoscore** (PRS): een score die het algehele genetische risico op een ziekte reflecteert omdat deze is opgebouwd uit de som van alle ziekte-geassocieerde genetische varianten die iemand draagt.
- **Statistische power**: het vermogen van een studie om een nulhypothese te verwerpen; in de context van GWAS: het vermogen om significant geassocieerde genetische varianten te vinden.

LITERATUUR

- Allardyce J, Leonenko G, Hamshere M, Pardiñas AF, Forty L, Knott S, e.a. Association between schizophrenia-related polygenic liability and the occurrence and level of mood-incongruent psychotic symptoms in bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 28-35.
- Austin JC, Peay HL. Applications and limitations of empiric data in provision of recurrence risks for schizophrenia: A practical review for healthcare professionals providing clinical psychiatric genetics consultations. *Clin Genet* 2006; 70: 177-87.
- Brainstorm Consortium, 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.
- Byrne S, Heverin M, Elamin M, Bede P, Lynch C, Kenna K, e.a. Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in amyotrophic lateral sclerosis kindreds: A population-based case-control cohort study of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 74: 699-708.
- International Consortium on Lithium Genetics, Amare AT, Schubert KO, Hou L, Clark SR, Papiol S, e.a. Association of polygenic score for schizophrenia and hla antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: A genome-wide association study. *JAMA psychiatry* 2018; 75: 65-74.
- Legge SE, Hamshere ML, Ripke S, Pardiñas AF, Goldstein JJ, Rees E, e.a. Genome-wide common and rare variant analysis provides novel insights into clozapine-associated neutropenia. *Molecular Psychiatry* 2017; 22: 1502-8.
- Lin BD, Alkema A, Peters T, Zinkstok J, Libuda L, Hebebrand J, e.a. Assessing causal links between metabolic traits, inflammation and schizophrenia: A univariable and multivariable, bidirectional mendelian-randomization study. *Int J Epidemiol* 2019.
- McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W, van Eijk KR, O'Brien M, Kahn RS, e.a. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. *Nature Communications* 2017; 8: 14774.
- Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, Escott-Price V, Ripke S, Carrera N, e.a. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet* 2018; 50: 381-9.
- Schijven D, Geuze E, Vinkers CH, Pulit SL, Schur RR, Malgouyres M, e.a. Multivariate genome-wide analysis of stress-related quantitative phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019a; 29: 1354-64.

- Schijven D, Kofink D, Tragante V, Verkerke M, Pulit SL, Kahn RS, e.a. Comprehensive pathway analyses of schizophrenia risk loci point to dysfunctional postsynaptic signaling. *Schizophrenia research* 2018.
- Schijven D, Veldink JH, Luykx JJ. Genetic cross-disorder analysis in psychiatry: From methodology to clinical utility. *The British Journal of Psychiatry* 2019b; 1-4.
- Schür RR, Schijven D, Boks MP, Rutten BPF, Stein MB, Veldink JH, e.a. The effect of genetic vulnerability and military deployment on the development of post-traumatic stress disorder and depressive symptoms. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2019; 29: 405-15.
- Vassos E, Di Forti M, Coleman J, Iyegbe C, Prata D, Euesden J, e.a. An examination of polygenic score risk prediction in individuals with first-episode psychosis. *Biological Psychiatry* 2017; 81: 470-7.

SUMMARY

From genetic findings to clinical practice in psychiatry: how genetics may enable Precision Psychiatry

D. SCHIJVEN, J.R. ZINKSTOK, J.J. LUYKX

- BACKGROUND** Most psychiatric disorders are characterized by a complex genetic background where many common variants are involved. Nowadays, we are able to 'read' these variants, test for their association with phenotypes in genome-wide association studies (GWAS), and perform further downstream analyses. However, the impact of such findings on clinical psychiatry has remained largely unclear.
- AIM** To provide new insight into the degree of genetic overlap between psychiatric disorders and neurological disorders. And to investigate how genetic findings may impact clinical practice in psychiatry.
- METHOD** Bioinformatics and statistical methods were applied to perform analyses in large genetic datasets. In particular, we focused on: pathway analyses in schizophrenia; a multivariate GWAS of stress and trauma phenotypes; and genetic overlap analyses between amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and schizophrenia. Finally, we assessed for which psychiatric disorders genetic findings are most likely to impact clinical practice in the near future.
- RESULTS** First, we found enrichment of common genetic variants associated with schizophrenia in synaptic signalling pathways relating to dopaminergic, acetylcholinergic and glutamatergic neurons. Second, we found that ALS and schizophrenia partly share common genetic risk. And third, we outline the clinical relevance of genetic cross-disorder studies in psychiatry, and posit that these studies have meaning for diagnostics, prognostics and treatment prediction in psychiatry.
- CONCLUSION** The summarized and previous genetic studies into psychiatric disorders will hopefully soon enable precision psychiatry, as genetics is a powerful tool to elucidate individualized risk profiles of patients and their responses to psychotropic medication. Genetic counselling allows clinicians to carefully balance the wide range of considerations in those patients and relatives with questions related to genetic underpinnings of disease and treatment response.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)9, 776-783

KEY WORDS genetic, genetic counseling, polygenic, precision psychiatry, psychiatry