

Hoe gaat het met de psychia- trische genetica?

S.J. CLAES

Oktober 1993. Ondergetekende begint aan zijn doctoraatsopleiding bij de onvolprezen professor Cassiman, hoogleraar Genetica aan de Katholieke Universiteit van Leuven. De verwachtingen zijn groot, niet enkel bij de onervaren doctorandus, maar ook bij zijn leermeesters, zowel vanuit het vakgebied van de psychiatrie als dat van de genetica. Het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt, is net ontdekt; iedereen is ervan overtuigd dat de andere succesverhalen nu snel zullen volgen, ook bij de klassieke psychiatrische ziektebeelden zoals schizofrenie en manisch-depressieve ziekte. Familie- en tweelingstudies laten er geen twijfel over bestaan: een belangrijk deel van de kwetsbaarheid voor een groot aantal psychiatrische aandoeningen moet worden gezocht in de genetica. Er worden in toonaangevende tijdschriften artikelen gepubliceerd over koppeling van bipolaire stoornis met genetische merkers op chromosomen X en 11. De toekomst oogt stralend.

Huidig beeld Zeventien jaar later kunnen we niet zeggen dat de toenmalige verwachtingen uitgekomen zijn. Talloze genetische studies zijn gepubliceerd, om daarna niet bevestigd te worden. De schaal van dergelijke studies wordt steeds groter. Momenteel ligt de klemtoon op genoomwijde associatiestudies (GWAS), waarbij een half tot anderhalf miljoen genetische merkers worden onderzocht bij duizenden patiënten en overeenkomende gezonde controlepersonen. De resultaten van dergelijke megaprojecten lijken op het eerste gezicht ook nietenderend. Soms wordt geen enkele positieve bevinding gerapporteerd die overeind blijft na goede correctie voor veelvuldig testen. De resultaten die deze correctie wel doorstaan, verschillen tussen de GWAS-analyses onderling.

Een wat hoopvoller perspectief ontstaat bij het samenvoegen van verschillende GWAS-analyses in een meta-analyse. Zo vinden Williams e.a. (2010) in een studie waarin zij de data analyseren van ongeveer 40.000 patiënten met een psychotische stoornis en evenveel gezonde controlepersonen, zeer significante *evidence* dat een polymorfisme in het ZNF804A-gen (coderend voor het zinc-finger proteïne 804A), de kans op zowel schizofrenie als bipolaire stoornis verhoogt. De mate waarin dit risico verhoogd wordt, is echter zeer klein, met een geschatte oddsratio van 1,10. Met andere woorden: deze genetische variatie vertoont op zich slechts een zwakke samenhang met deze aandoeningen. Bijkomend probleem is hoe je dergelijke resultaten kan repliceren. Enkel door nog eens tienduizenden patiënten en dito vrijwilligers te gaan typeren voor een miljoen of wat genetische merkers? Wie voelt zich geroepen?

GR-gen Toch is het niet al kommer en kwel voor de psychiatrisch geneticus. Recent verscheen in een toonaangevend tijd-

schrift een onderzoek over het gen dat codeert voor de glucocorticoidreceptor (GR), die cruciaal is in de regulatie van de biologische stressreactie. De auteurs hebben hersenmateriaal van drie groepen vergeleken: suïcidanten met een geschiedenis van fysiek of seksueel misbruik, suïcidanten zonder zo'n voorgeschiedenis en overleden controlepersonen zonder psychiatrische aandoeningen (McGowan e.a. 2009). Uit de studie blijkt dat er een samenhang is tussen fysiek of seksueel misbruik en een verminderde expressie van de GR. Deze blijkt toe te schrijven aan epigenetische veranderingen: bij de misbruikslachtoffers waren er methylgroepen geplaatst op het DNA ter hoogte van de promotorgebieden van het GR-gen, waardoor de expressie daalt. Het is goed aangetoond, bij dieren en mensen, dat een verminderde expressie van het GR-gen leidt tot een hogere stressgevoeligheid en samenhangt met depressie. Deze bevinding legt dus een biologisch verband bloot tussen vroeg trauma, stressgevoeligheid en depressie, een verband dat voor elke ervaren clinicus maar al te zeer herkenbaar is. De studie van McGowan en collega's komt niet uit de lucht vallen: bij experimenten bij proefdieren werd al herhaaldelijk aangetoond dat vroeg trauma leidt tot epigenetische veranderingen, met name ter hoogte van het GR-gen.

Evolutionaire aanpassing Waarom doet de natuur zo iets? Waarom wordt het genetisch materiaal van een individu dat blootgesteld wordt aan vroeg trauma 'geherprogrammeerd' via epigenetische mechanismen, met als gevolg dat de persoon in kwestie levenslang een overmatige reactie vertoont op stresserende levensgebeurtenissen? De verklaring ligt wellicht voor de hand. Als we op erg jonge leeftijd te maken krijgen met fysiek gevaar, wordt ons organisme zodanig bijgesteld dat we zeer alert zijn voor alle soorten bedreigingen. Ons stresssysteem staat dan op scherp, zodat we ons niet laten verrassen, maar onmiddellijk reageren. Een aanpassing die evolutionair gezien nut heeft om te kunnen overleven te midden van reële gevaren, maar die een prijs meebrengt: meer risico op depressie, wellicht ook op diabetes en cardiovasculaire aandoeningen, zoals uit ander onderzoek blijkt.

Een boeiende vraag is of een dergelijke epigenetische programmering ook overerfbaar is, met andere woorden: overdraagbaar naar volgende generaties. Als dat waar is, moeten we de Franse bioloog Jean-Baptiste Pierre Antoine de Monet, Chevalier de Lamarck (1744-1829), in ere herstellen. Lamarck beweerde dat organismen kenmerken die ze verwierven tijdens hun leven, kunnen doorgeven aan hun nageslacht. Zijn theorie werd door Darwin en anderen naar de prullenmand verwezen – wellicht ten dele onterecht.

LITERATUUR

- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., e.a. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 342-348.
- Williams, H.J., Norton, N., Dwyers, S., e.a. (2010). Fine mapping of ZNF804a and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, Apr 6, doi: 10.1038/mp.2010.36.

AUTEUR

S.J. CLAES is hoogleraar Psychiatrie aan de KU Leuven.
Correspondentieadres: prof. dr. S.J. Claes, UZ Gasthuisberg, Dienst Psychiatrie, Herestraat 49, B-3000 Leuven, België.
E-mail: stephan.claes@uz.kuleuven.ac.be.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH How are the psychiatric genetics?

Integratie Het moge duidelijk zijn: hét gen voor schizofrenie en dat voor alcoholafhankelijkheid zullen we niet vinden, misschien wel enkele tientallen genen die elk een zeer bescheiden bijdrage leveren aan de kwetsbaarheid voor deze aandoeningen, die het ons dan weer mogelijk maken jaren onderzoek te doen naar de mechanismen erachter. Daarnaast opent zich een heel nieuw onderzoeksveld met de vraag hoe ons genoom zich aanpast aan omgevingsgebeurtenissen en hoe zich dat in bepaalde gevallen vertaalt in kwetsbaarheid voor psychische ziektebeelden. Ook hier wordt weer duidelijk hoe een zuiver biologische visie of een zuiver psychologische visie van ons vak tekortschiet: alleen integratie van beide levert zinvolle data op. Dat kunnen wij als psychiaters alleen maar toejuichen. Dus: hoe gaat het nu met de psychiatrische genetica? Heel goed, dank u.