

Genomics en psychiatrie: geen gemakkelijk huwelijk

Een voorbeeld: het serotoninetransporteurwitgen

J.A. VAN WAARDE, R.H. DE RIJK, F.G. ZITMAN

ACHTERGROND Onderzoek naar de samenstelling en werking van het genoom ('genomics') kan leiden tot nieuwe inzichten over ontstaan, beloop en behandeling van psychiatrische stoornissen. Ondanks epidemiologisch bewijs voor betrokkenheid van genetische factoren bij psychiatrische stoornissen zijn nog geen specifieke genen geïdentificeerd.

DOEL Het geven van een overzicht van verschillende methodologische beperkingen bij de huidige genetische onderzoeksmethoden, die leiden tot tegenstrijdige bevindingen, en de mogelijke verbeteringen hiervan. Dit wordt geïllustreerd aan de hand van onderzoek naar de relatie tussen polymorfismen in het serotoninetransporteurwitgen en stemmingsstoornissen.

METHODE Een beperkte raadpleging van de literatuur werd uitgevoerd met behulp van Medline (1966-mei 2001) met als trefwoorden '5-HTTLPR', 'polymorphism' en 'mood disorder'.

RESULTATEN Zowel positieve als negatieve associaties werden beschreven tussen een bepaald polymorfisme (5-HTTLPR: de promotorregio van het serotoninetransporteurwitgen) en stemmingsstoornissen. Bij deze onderzoeken konden diverse methodologische problemen worden aangetroffen.

CONCLUSIE Om de diverse methodologische beperkingen te overwinnen is, naast nieuwe moleculair-biologische onderzoeksmethoden, aanpassing van de psychiatrische diagnostiek vereist. Het specifieker beschrijven van kernsymptomen, klinische karakteristieken en zogenaamde endofenotypen kan leiden tot de identificatie van homogeenere subtypen van psychiatrische stoornissen, waardoor deze geschikter zijn voor genetisch onderzoek. Meer genetisch inzicht in de etiologie van psychiatrische stoornissen en de werkingsmechanismen van psychofarmaca kan leiden tot verbeterde behandelingsstrategieën en preventie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 8, 551-560]

TREFWOORDEN genomics, methodologie, stemmingsstoornissen

Onder genomics worden al die activiteiten verstaan die gericht zijn op het verwerven van kennis over de samenstelling en werking van het erfelijk materiaal (het genoom). Ook bij psychiatrische stoornissen zou genomics kunnen leiden tot een beter begrip van de pathogenese, identificatie van genetische kwetsbaarheidsfactoren,

verfijning van de indicatiestelling voor specifieke behandelingen, en identificatie van aangrijpingspunten voor geneesmiddelen (Gezondheidsraad 2000; National Institute of Mental Health 1998; Owen & Cardno 1999; Roses 2000).

Er zijn echter, ondanks de epidemiologisch goed onderbouwde bewijzen voor een duidelijke

genetische component bij diverse psychiatrische ziektebeelden, nog geen specifieke locaties op het chromosoom ('genen') vastgesteld (Stoltenberg & Burmeister 2000).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van verschillende methodologische problemen bij de toepassing van genomics in de psychiatrie, geïllustreerd aan de hand van onderzoek naar het serotoninetransporteiwitgen bij stemmingsstoornissen. Allereerst worden enkele basisbegrippen uit de genetica uitgelegd.

GENOMICS

Genoom, DNA en genen Het menselijk genoom ligt opgeslagen in de chromosomen, die zich bevinden in de kern van bijna alle lichaamscellen. Chromosomen bestaan uit miljoenen deoxyribonucleïnezuurmoleculen (DNA-moleculen), welke zijn opgebouwd uit vier basen (adene, guanine, cytosine en thymine), die altijd gepaard en in een bepaalde volgorde gerangschikt voorkomen. Genen zijn stukjes DNA met een bepaalde biologische functie; zij coderen voor de productie van specifieke eiwitten. Het grootste gedeelte van het DNA heeft, voorzover bekend, geen duidelijke functie ('junk-DNA'). Het aflezen van de genetische code (transcriptie), en daarmee de productie van bepaalde eiwitten (translatie), wordt op verschillende manieren geregeld. Eén daarvan is regulatie door de 'promotor', een specifiek stukje DNA voorafgaand aan het gen, wat het startpunt codeert voor de transcriptie van dit gen (Pronk e.a. 1999).

Mutaties en polymorfismen De volgorde van de basenparen is niet bij iedereen gelijk. Dit kan het gevolg zijn van zeldzaam voorkomende mutaties in het DNA (veranderingen in een enkel basenpaar of zelfs in hele stukken DNA). Sommige varianten in de basenpaarvolgorde komen in de menselijke populatie zo vaak voor (frequentie in de populatie boven de 1%), dat ze tot de normale vormen van het gen gerekend moeten worden; men spreekt in dergelijke geval-

len van 'polymorfismen'. Een bekend voorbeeld zijn de genvarianten die verantwoordelijk zijn voor de verschillen in bloedgroepen.

Wanneer een verandering in basenpaarvolgorde een merkbare invloed op het functioneren van het gen heeft, die kan leiden tot ziekte, spreekt men van een mutatie. De functioneel meer neutrale variatie, polymorfisme, leidt meestal niet tot ziekte. Het onderscheid tussen mutatie en polymorfisme met betrekking tot hun betekenis voor ziekte is niet absoluut. Sommige polymorfismen in genen geven het individu zelfs een voordeel. Zo leidt het polymorfisme in het gen dat voor hemoglobine codeert bij homozygoten tot sikkelcelanemie, maar bij heterozygoten tot een hogere resistentie tegen malaria. Ook kunnen sommige polymorfismen die een geringe verandering in de functie van het corresponderende eiwit teweegbrengen, alleen onder bijzondere omstandigheden van betekenis zijn. Naar zulke polymorfismen wordt gezocht bij zogenaamd 'associatieonderzoek' naar de pathogenese van stemmingsstoornissen. Ook in het junk-DNA worden polymorfismen aangetroffen. De functie hiervan is niet bekend, maar deze polymorfismen kunnen als unieke DNA-markers worden gebruikt bij zogenaamd 'koppelingsonderzoek' (Pronk e.a. 1999).

Koppelingsonderzoek Er zijn databanken waarin gegevens over DNA-markers in het menselijk genoom zijn opgeslagen. Deze DNA-markers worden gebruikt als bakens op het genoom: te vergelijken met kilometerpalen langs de snelweg. Koppelingsonderzoek (*linkage analysis*) kan alleen worden toegepast als het voorkomen van een ziekte in vele generaties van een familie bekend is en als vaststaat op welke wijze de ziekte overerft (dominant of recessief). Wanneer op het chromosoom een DNA-marker dicht bij het 'ziektegen' ligt, is de kans groot dat gezamenlijke overerving plaatsvindt. De mate van 'gekoppelde' overerving wordt bij individuen van de verschillende generaties onderzocht en met specifieke statistische methoden getoetst, en geeft zo aan-

wijzingen voor de locatie van het kandidaat-gen. Op vergelijkbare wijze kan ook binnen aangedane gezinnen worden gezocht naar ziektegenen (*sib-pair analysis*). Het voordeel van koppelingsonderzoek bij ouders en kinderen is, dat hierbij meer bekend is over de overerving. Immers, de helft van het genetisch materiaal is van de moeder en de andere helft van de vader, en hierdoor is het zoeken minder omvangrijk.

Associatieonderzoek Bij deze methode is het van belang dat de onderzoeker in ieder geval een hypothese heeft over de functie van het te onderzoeken polymorfe gen. Vervolgens moet deze functie in relatie staan tot een verondersteld pathofysiologisch concept over de te onderzoeken stoornis. Als een gen vermoedelijk een rol speelt bij een ziekte, en van dit gen bestaan polymorfismen, dan kan worden onderzocht of een van de varianten vaker voorkomt bij een groep patiënten – die geen familie van elkaar zijn – dan bij een controlegroep. Als dit het geval blijkt te zijn, zou die variant met de ziekte te maken kunnen hebben. Zulk onderzoek kan, behalve op polymorfismen van de genen zelf, ook betrekking hebben op polymorfismen van de promotorregio van een kandidaat-gen, die de regulatie van de transcriptie en dus de hoeveelheid eiwit kunnen beïnvloeden.

VOORBEELD: TEGENSTRIJDIG ASSOCIATIEONDERZOEK BIJ STEMMINGSSTOORNISSEN

Serotonerge neurotransmissie speelt een rol in de pathofysiologie van stemmingsstoornissen. Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) binden aan het eiwit dat serotonine in de synapsspleet transporteert, en zijn effectief in de behandeling van depressie (Owens & Nemeroff 1994). Vandaar dat polymorfismen in de genen die coderen voor onderdelen van dit serotonerge systeem (het serotoninetransporteiwit, de serotoninereceptoren), zijn onderzocht als kandidaat-genen voor stemmingsstoornissen. Lesch e.a. (1996) vonden dat het polymorfisme in de

promotorregio van het serotoninetransporteiwitgen (5-HTTLPR) consequenties heeft voor de hoeveelheid van het genproduct (het serotoninetransporteiwit). Individuen met een lange variant van de 5-HTTLPR hadden een 1,4 tot 1,7 maal hogere concentratie messenger-RNA (ribonucleïnezuur) in de lymfoblasten – als blijkt van verhoogde transcriptie – dan individuen met de korte variant. Greenberg e.a. (1999) toonden vervolgens een gering functioneel verschil aan tussen deze genetische polymorfismen: in vitro vond bij gezonde vrijwilligers met de korte variant van de 5-HTTLPR minder serotonineopname in trombocyten plaats (zie figuur 1).

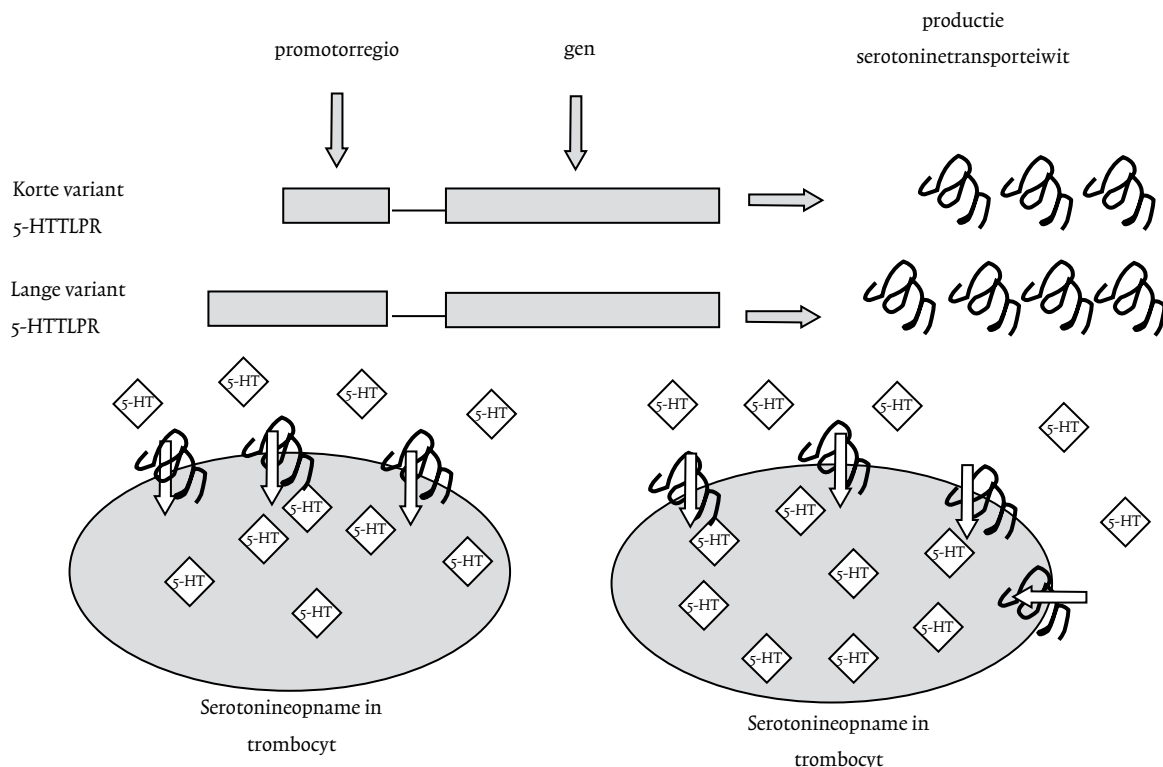
Lesch e.a. (1996) beschreven verder met behulp van een drietal psychometrische instrumenten dat gezonde vrijwilligers met de korte variant meer angstgerelateerde persoonlijkheidstrekken bezaten, waardoor ze mogelijk kwetsbaarder zouden zijn voor angststoornissen en depressieve stoornissen. Daarnaast werd nog een ander polymorfisme ontdekt, gelegen in een niet-coderend gedeelte van het serotoninetransporteiwitgen: de zogenaamde 'variable-number-tandem-repeat regio' (VNTR-regio) in intron 2' (Ogilvie e.a. 1996). De functionele betekenis van dit polymorfisme is nog onbekend.

Vanuit de veronderstelling dat het onderzoek naar de associatie tussen stemmingsstoornissen en polymorfismen in de 5-HTTLPR tegenstrijdige resultaten oplevert, hebben wij de literatuur geraadpleegd om dit te bevestigen.

Literatuuronderzoek polymorfismen en stemmingsstoornissen

Methode Met behulp van Medline werd literatuur gezocht betreffende de periode 1966 tot mei 2001. Als trefwoorden werden 5-HTTLPR, polymorphism en mood disorder gebruikt. Vanuit de gevonden referenties werden andere artikelen opgespoord. Wegens de beperkte doelstelling van dit literatuuronderzoek zijn de hieronder beschreven resultaten zeker niet volledig.¹

FIGUUR 1 Polymorfisme van de promotorregio van het serotoninetransporteurwitgen



5-HTTLPR = promotorregio van het serotoninetransporteurwitgen

5-HT = serotonine

Polymorfisme met een lange en een korte variant van de promotorregio van het serotoninetransporteurwitgen. De lange variant leidt tot grotere productie van het serotoninetransporteurwit, en vervolgens tot meer opname van serotonine in trombocyten (pijlen) (Lesch e.a. 1996; Greenberg e.a. 1999).

Resultaten Een aantal onderzoeken rapporteerde positieve associaties tussen stemmingsstoornissen en polymorfismen in de 5-HTTLPR (Collier, Stöber e.a. 1996; Bellivier e.a. 1998; Furlong e.a. 1998; Rosenthal e.a. 1998; Vincent e.a. 1999) en in de VNTR-regio (Ogilvie e.a. 1996; Battersby e.a. 1996; Craddock e.a. 1996; Kunugi e.a. 1997; Rees e.a. 1997). In andere onderzoeken werden geen associaties gevonden (Collier, Aranz e.a. 1996; Kunugi e.a. 1996; Stöber e.a. 1996; Bellivier e.a. 1997; Gutiérrez e.a. 1997, 1998; Bellivier e.a. 1998; Furlong e.a. 1998; Hoehe e.a. 1998; Frisch e.a. 1999; Kirov e.a. 1999; Serretti, Cusin e.a. 1999; Serretti, Lattuada e.a. 1999). Daarnaast werd door diverse auteurs gerapporteerd over de relatie tus-

sen de 5-HTTLPR en de klinische effectiviteit van SSRI's, vanuit de hypothese dat het genetisch bepaalde verschil in serotonineopname voorspellend zou kunnen zijn voor het klinische effect. Dergelijk onderzoek is veelbelovend, maar wederom werden tot nu toe tegenstrijdige resultaten gevonden (Smeraldi e.a. 1998; Kim e.a. 2000; Pollock e.a. 2000; Zanardi e.a. 2000; Serretti e.a. 2001).

Deze tegenstrijdige associatieonderzoeken laten nog steeds geen definitieve uitspraken toe over de rol van polymorfismen bij stemmingsstoornissen en de effectiviteit van SSRI's.

PROBLEMEN BIJ GENOMICS

Er zijn meerdere verklaringen voor de tegenstrijdige resultaten bij genomics bij psychiatrische stoornissen.

Conceptueel uitgangspunt Allereerst is het bij onderzoek naar mogelijke genetische factoren belangrijk te zoeken vanuit een redelijk onderbouwde hypothese over het onderliggende pathofysiologische concept met betrekking tot de (kwetsbaarheid voor) psychiatrische stoornissen. Als deze ontbreekt, kan er namelijk geen associatieonderzoek worden verricht met kandidaatgenen, simpelweg omdat dan niet bekend is naar welke functionele genen gezocht zou kunnen worden. Als er wel een hypothese bestaat (zoals in dit voorbeeld de 'serotonerge hypothese'), moet daarnaast in aanmerking worden genomen dat het pathofysiologisch concept niet juist hoeft te zijn. Een al dan niet gevonden associatie bij methodologisch correct uitgevoerd onderzoek betekent dan feitelijk niets voor een mogelijke genetische achtergrond van deze stoornis.

Genetische heterogeniciteit Als de 'serotonerge hypothese' bij stemmingsstoornissen al het juiste onderliggende pathofysiologische mechanisme betreft, spelen daarnaast waarschijnlijk ook andere neurotransmitters een rol, en die staan weer gecodeerd op andere genen. Er wordt aangenomen dat nagenoeg identieke klinische beelden veroorzaakt kunnen worden door mutaties en/of polymorfismen in verschillende genen op verschillende chromosomen: de zogenaamde 'genetische heterogeniciteit' (Stoltenberg & Burmeister 2000).

Polygenetische aanleg In het associatieonderzoek van het voorbeeld wordt slechts één gen onderzocht (5-HTTLPR). Er wordt echter verondersteld dat juist een combinatie van meerdere genen de kwetsbaarheid voor complexe psychiatrische stoornissen bepaalt, en dat de bijdrage hieraan van ieder gen afzonderlijk klein is

(Stoltenberg & Burmeister 2000). Daardoor is de kans om significante associaties te vinden met één enkel polymorfgen bijzonder gering.

De invloed van polymorfismen op het functioneren van cellen Als kan worden aangetoond dat polymorfismen samenhangen met de mate waarin een bepaald kenmerk bij een individu (of patiënt) aanwezig is, bijvoorbeeld in het reageren met angst op stressoren, dan is de volgende vraag welke invloed dat polymorfisme heeft op het functioneren van de cel. Soms is dat bekend: in het geval van de hierboven genoemde polymorfismen in de 5-HTTLPR blijken de varianten te verschillen in de mate waarin het serotoninetransporteiwit wordt gesynthetiseerd (Lesch e.a. 1996) en serotonine wordt opgenomen (Greenberg e.a. 1999). Vaak is de functionaliteit nog niet bekend. Het zal duidelijk zijn dat het ontbreken van bewijzen voor de invloed van polymorfismen op het functioneren van cellen genetisch onderzoek naar de mechanismen bij het ontstaan en de behandeling van psychiatrische aandoeningen in de weg staat.

Interactie gen-omgeving De onderzoeken in het voorbeeld zochten naar de associatie tussen één categorie stoornissen en één kandidaat-gen, waarbij omgevingsfactoren buiten beschouwing bleven. Het is echter inmiddels bekend dat het meemaken van ernstige psychische trauma's in de vroege jeugd de kans op psychiatrische ziekten, zoals depressies, vergroot (Heim e.a. 2001). Daarnaast is het aannemelijk geworden dat de genexpressie (ir)reversibel kan veranderen onder invloed van omgevingsfactoren, vooral in stressgerelateerde systemen (De Kloet e.a. 1998). Het is echter buitengewoon moeilijk om groepen patiënten te identificeren die in vergelijkbare omstandigheden zijn opgegroeid en zich op dat moment in dezelfde omgeving bevinden. Deze verschillen in omgevingsfactoren kunnen de interpretatie van het onderzoek naar de relatie tussen genen en stoornissen dus bemoeilijken.

Nog niet opgehelderde regulatiemechanismen van genen Het is duidelijk geworden dat het menselijk genoom, in tegenstelling tot wat werd gedacht, 'slechts' ongeveer 30.000 genen bezit (Venter e.a. 2001). Dit is opmerkelijk, omdat de verschillen tussen mensen groot zijn. Het lijkt dus vast te staan dat er nog andere genetische mechanismen zijn om tot deze diversiteit te komen. Onduidelijk is bijvoorbeeld de rol die de grote hoeveelheid 'junk-DNA', de onderlinge samenhang van de verschillende genen, en de omgevingsinvloeden op de regulatie van de gen-transcriptie spelen.

Psychiatrische diagnostiek en comorbiditeit In de associatieonderzoeken in het voorbeeld werd de stemmingsstoornis meestal volgens de DSM-IV-classificatie vastgesteld. Dit nosologische systeem werd ontwikkeld om groepen met meer homogene symptoomclusters te kunnen onderzoeken, en om tot een goede interwaarnemersbetrouwbaarheid te kunnen komen. Een goede betrouwbaarheid betekent echter niet automatisch dat er sprake is van een valide klinische diagnose (Leboyer e.a. 1998). Patiënten met uiteenlopende symptoomcomplexen kunnen zo in één categorie worden geplaatst. Het is daarom niet duidelijk – en in sommige gevallen zelfs niet aanvaardbaar – dat de diagnostische categorieën van de DSM een relatie hebben met een genetische etiologie (Sher 2000).

Daarnaast komen bij patiënten vaak meerdere psychiatrische aandoeningen gelijktijdig voor. Bij comorbiditeit kan er sprake zijn van een gezamenlijke genetische factor, of kan de ene genetisch bepaalde psychiatrische stoornis een andere teweegbrengen (Stoltenberg & Burmeister 2000). Bij geen van de aangehaalde associatieonderzoeken werd comorbiditeit, anders dan mentale retardatie of middelengebruik, uitgesloten.

Populatieverschillen Een ander probleem bij de interpretatie van genomics is dat significante genetische verschillen tussen patiënten en con-

trolepersonen niet aan de ziekte gerelateerd hoeven te zijn (Greenberg e.a. 1998). Ze worden ook gevonden als de groepen qua etniciteit verschillen ('populatiestratificatie'), of als in de bestudeerde populatie door de generaties heen inteelt heeft plaatsgevonden ('admixture').

Statistische power Om kleine genetische verschillen aan te kunnen tonen, zijn zeer grote groepen nodig om voldoende statistische 'power' te genereren (Stoltenberg & Burmeister 2000; McGuffin 1999). Dit vormt een praktisch probleem bij genomics.

MOGELIJKE VERBETERINGEN

Hoe veelbelovend genomics ook lijkt voor het onderzoek naar psychiatrische stoornissen, de methodologische beperkingen zullen eerst moeten worden opgelost om meer consistente resultaten te behalen. Zowel vanuit de moleculaire biologie als vanuit de psychiatrie zullen nieuwe onderzoeksstrategieën moeten worden ontwikkeld.

Moleculair-biologische strategieën Veel wordt verwacht van onderzoek met een bijzondere vorm van polymorfismen, de zogenaamde 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's) (Wong & Licinio 2001). Dit zijn verschillen in slechts één basenpaar die gevonden worden tussen groepen binnen de populatie. SNP's komen gemiddeld in één op de duizend basenparen in het gehele genoom voor (Venter e.a. 2001). Omdat ze per definitie op specifieke locaties worden gevonden, kunnen ook zij als DNA-markers gebruikt worden. Hierdoor wordt het mogelijk om op grote schaal koppelingsonderzoek uit te voeren tussen SNP's en symptomen en ziekten, waardoor locaties van kandidaat-genen sneller en preciezer bepaald kunnen worden (Roses 2000). Ook kan associatieonderzoek plaatsvinden van SNP's in bekende kandidaat-genen in relatie tot symptomatologie en/of effectiviteit van farmacotherapie. Recentelijk is het technisch mogelijk gewor-

den om snel en in grote aantallen SNP's in vele genen te bepalen. Wellicht kunnen met deze nieuwe technieken de polygenetische aanleg en de genetische heterogeniteit beter worden onttrafeld. Ook komen nu methoden beschikbaar waarmee de activiteit van genen in specifiek weefsel gekwantificeerd kan worden (zogenaamde 'micro-arrays' of 'DNA-chips'). Het zal echter wel een probleem zijn om geschikt hersenmateriaal te verkrijgen.

Psychiatrische strategieën Leboyer e.a. (1998) beschreven twee manieren waarop de diagnostiek kan worden verfijnd en meer geschikt gemaakt kan worden voor associatie- en koppelingsonderzoek. Ten eerste is er de zogenaamde 'kandidaat-symptoom-aanpak', als tegenhanger van de 'kandidaat-gen-aanpak' in de moleculaire biologie. Hierbij worden de kernsymptomen van de psychiatrische stoornis afzonderlijk bestudeerd (bijvoorbeeld afgevlakt affect of spraakarmoede bij schizofrenie). Daarbij kunnen klinische karakteristieken, zoals de leeftijd waarop de eerste symptomen ontstonden, de ernst van de stoornis, en de familieanamnese voor de aandoening leiden tot het identificeren van homogene subtypen van een psychiatrische stoornis. Deze meer homogene groepen kunnen dan worden onderzocht. De tweede benadering betreft het gebruik van zogenaamde 'endofenotypen'. Dit zijn traits die geassocieerd zijn met een bepaalde aandoening, en welke in relatie kunnen worden gebracht met de genetische kwetsbaarheid voor de stoornis bij niet-aangedane personen. De endofenotypen moeten reeds bij een persoon aanwezig zijn alvorens de stoornis ontstaat en kunnen van biochemische, endocrinologische, neurofysiologische, neuroanatomische, cognitieve of neuropsychologische aard zijn. In onderzoek naar schizofrenie zijn inmiddels diverse endofenotypen beschreven, zoals oogbewegingsstoornissen, problemen in het werkgeheugen en evoked potentials (Leboyer e.a. 1998).

Als eerste stap zou een gecombineerde categoriale (DSM) en dimensionale (meetschalen

voor symptomatologie, traits, en ernst) benadering een verbetering kunnen geven voor het probleem van de psychiatrische diagnostiek bij genomics (Greenberg e.a. 1998).

CONCLUSIES

Toepassing van genomics bij complexe psychiatrische aandoeningen en psychofarmacologisch onderzoek staat momenteel sterk in de belangstelling. Er zijn verschillende onderzoeksmethoden beschikbaar. Deze hebben helaas meerdere methodologische beperkingen. Uit de literatuur over associatieonderzoek naar stemmingsstoornissen en het serotoninetransport-eiwitgen blijkt hoe gecompliceerd en moeilijk te interpreteren dergelijk onderzoek is. Allereerst is er meestal slechts beperkt bewijs voor de onderliggende pathofysiologische mechanismen van waaruit een relatie tussen genen en ziekten wordt verondersteld. Vervolgens moeten diverse methodologische problemen worden overwonnen, waardoor waarschijnlijk meer consistente resultaten met genomics kunnen worden behaald. Er komen nieuwe moleculair-biologische onderzoeksmethoden beschikbaar, maar de psychiatrische diagnostiek zal ten behoeve van genomics wel gemodificeerd moeten worden. Deze investeringen lijken vooralsnog de moeite waard. Meer genetisch inzicht in de etiologie van psychiatrische stoornissen en in de werkingsmechanismen van psychofarmaca kan leiden tot verbeterde behandelingsstrategieën en mogelijk zelfs preventieve maatregelen.

NOOT

1. Een overzicht van de genoemde associatieonderzoeken is te verkrijgen bij de eerste auteur.

 Met dank aan dr. E. Vreugdenhil en mevrouw dr. N.A. Datson, moleculair biologen, Sylviuslaboratorium, Universiteit Leiden, voor hun adviezen.

LITERATUUR

- Battersby, S., Ogilvie, A.D., Smith, C.A., e.a. (1996). Structure of a variable number tandem repeat of the serotonin transporter gene and association with affective disorder. *Psychiatric Genetics*, 6, 177-181.
- Bellivier, F., Henry, C., Szöke, A., e.a. (1998). Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neuroscience Letters*, 255, 143-146.
- Bellivier, F., Laplanche, J.L., Leboyer, M., e.a. (1997). Serotonin transporter gene and manic depressive illness: an association study. *Biological Psychiatry*, 41, 750-752.
- Collier, D.A., Arranz, M.J., Sham, P., e.a. (1996). The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. *Neuroreport*, 7, 1675-1679.
- Collier, D.A., Stöber, G., Li, T., e.a. (1996). A novel functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 1, 453-460.
- Craddock, N., Rees, M., Norton, N., e.a. (1996). Association between bipolar disorder and the VNTR polymorphism in intron 2 of the human serotonin transporter (hSERT). *Psychiatric Genetics*, 6, 147.
- Frisch, A., Postilnick, D., Rockah, R., e.a. (1999). Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Molecular Psychiatry*, 4, 389-392.
- Furlong, R.A., Ho, L., Walsh, C., e.a. (1998). Analysis and meta-analysis of two serotonin transporter gene polymorphisms in bipolar and unipolar affective disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 81, 58-63.
- Gambaro, G., Anglani, F., & D'Angelo, A. (2000). Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet*, 355, 308-311.
- Gezondheidsraad. (2000). *Farmacogenetica signalement* (publicatienummer 2000/19). Den Haag: Gezondheidsraad.
- Greenberg, B.D., Li, Q., Lucas, F.R., e.a. (2000). Association between the serotonin transporter promotor polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *American Journal of Medical Genetics*, 96, 202-216.
- Greenberg, B.D., McMahon, F.J., & Murphy, D.L. (1998). Serotonin transporter candidate gene studies in affective disorders and personality: promises and potential pitfalls. *Molecular Psychiatry*, 3, 186-189.
- Greenberg, B.D., Tolliver, T.J., Huang, S.J., e.a. (1999). Genetic variation in the serotonin transporter promotor region affects serotonin uptake in human blood platelets. *American Journal of Medical Genetics*, 88, 83-87.
- Gutiérrez, B., Pintor, L., Gastó, C., e.a. (1997). Genetic variation in the serotonin transporter gene and risk for major depression. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 589.
- Gutiérrez, B., Pintor, L., Gastó, C., e.a. (1998). Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Human Genetics*, 103, 319-322.
- Heim, C., Newport, D.J., Bonsall, R., e.a. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158, 575-581.
- Hoehe, M.R., Wendel, B., Grunewald, I., e.a. (1998). Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms are not associated with susceptibility to mood disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 81, 1-3.
- Kim, D.K., Lim, S.W., Lee, S., e.a. (2000). Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*, 11, 215-219.
- Kirov, G., Rees, M., McGandless, J.F., e.a. (1999). Bipolar disorder and the serotonin transporter gene: a family-based association study. *Psychological Medicine*, 29, 1249-1254.
- Kloet, E.R. de, Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., e.a. (1998). Brain corticoid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 19, 269-301.
- Kunugi, H., Hattori, M., Kato, T., e.a. (1997). Serotonin transporter gene polymorphisms: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Molecular Psychiatry*, 2, 457-462.
- Kunugi, H., Tatsumi, M., Sakai, T., e.a. (1996). Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder [Brief]. *Lancet*, 347, 1340.
- Leboyer, M., Bellivier, F., Nosten-Bertrand, M., e.a. (1998). Psychiatric genetics: search for phenotypes. *Trends in Neuroscience*, 21, 102-105.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., e.a. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
- McGuffin, P. (1999). Methodology of genetic research in psychiatry. *Acta Neuropsychiatrica*, 11, 45-47.
- National Institute of Mental Health. (1998). *Genetics and Mental Disorders: Report on the National Institute of Mental Health's Genetics Workgroup*. Website National Institute of Mental Health: <http://www.nimh.nih.gov/research.htm>.

- Ogilvie, A.D., Battersby, S., Bubbs, V.J., e.a. (1996). Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*, 347, 731-733.
- Owen, M.J., & Cardno, A.G. (1999). Psychiatric genetics: progress, problems and potential. *Lancet*, 354 (Suppl. 1), 11-14.
- Owens, M.J., & Nemeroff, C.B. (1994). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry*, 40, 288-295.
- Pollock, B.G., Ferrell, R.E., Mulsant, B.H., e.a. (2000). Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 587-590.
- Pronk, J.C. (1999). *Leerboek medische genetica*. Maarssen: Elsevier/Bunge.
- Rees, M., Norton, N., Jones, I., e.a. (1997). Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (hSERT; 5HTT). *Molecular Psychiatry*, 2, 398-402.
- Rosenthal, N.E., Mazzanti, C.M., Barnett, R.L., e.a. (1998). Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Molecular Psychiatry*, 3, 175-177.
- Roses, A.D. (2000). Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 405, 857-865.
- Serretti, A., Cusin, C., Lattuada, E., e.a. (1999). Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 4, 280-283.
- Serretti, A., Lattuada, E., Catalano, M., e.a. (1999). Serotonin transporter gene is not associated with psychotic symptomatology of mood disorders. *Psychiatry Research*, 86, 59-65.
- Serretti A., Zanardi, R., Rossini, D., e.a. (2001). Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Molecular Psychiatry*, 6, 586-592.
- Sher, L. (2000). Psychiatric diagnoses and inconsistent results of association studies in behavioral genetics. *Medical Hypotheses*, 54, 207-209.
- Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., e.a. (1998). Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Molecular Psychiatry*, 3, 508-511.
- Stöber, G., Heils, A., & Lesch, K.P. (1996). Serotonin transporter gene polymorphism and affective disorder [Brief]. *Lancet*, 347, 1340-1341.
- Stoltenberg, S.F., & Burmeister, M. (2000). Recent progress in psychiatric genetics v some hope but no hype. *Human Molecular Genetics*, 9, 927-935.
- Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W., e.a. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291, 1304-1351.
- Vincent, J.B., Masellis, M., Lawrence, J., e.a. (1999). Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 136-138.
- Wong, M.L., & Licinio, J. (2001). Research and treatment approaches to depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 343-351.
- Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella, D., e.a. (2000). Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene [Brief]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20, 105-107.

AUTEURS

J.A. VAN WAARDE is psychiater en werkzaam bij het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, afdeling psychiatrie.

R.H. DE RIJK is medisch bioloog en werkzaam bij het Leids Universitair Medisch Centrum en Rijngeestgroep te Oegstgeest, biochemisch laboratorium.

F.G. ZITMAN is psychiater en hoogleraar psychiatrie en is verbonden aan het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling psychiatrie.

Correspondentieadres: J.A. van Waarde, Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling psychiatrie (B-1-P), Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

E-mail: J.A.van_Waarde@lumc.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 9-1-2001.

SUMMARY

Genomics and psychiatry: not an easy marriage. The serotonin transporter gene as an example – J.A. van Waarde, R.H. de Rijk, F.G. Zitman –

BACKGROUND Research on the composition and action of the genome ('genomics') can lead to new insights into aetiology, course and treatment of psychiatric disorders. Despite epidemiological evidence for involvement of genetic factors in psychiatric disorders so far no specific genes have been identified.

AIM To give an overview of several methodological problems in genetic research today, leading to contradicting results, and possible ways to overcome them. This will be illustrated with research on the relation between polymorphisms in the serotonin transporter gene region (5-HTTLPR) and mood disorders.

METHOD A limited search in literature was carried out using Medline (1966-May 2001), using as keywords '5-HTTLPR', 'polymorphism', 'mood disorder'.

RESULTS Positive as well as negative associations between a certain polymorphism (5-HTTLPR) and mood disorders were reported. In these studies several methodological problems could be pointed out.

CONCLUSION To overcome the divers methodological problems, adjustments of psychiatric diagnostics are needed as well as new molecular biological tools. A more specific description of core-symptoms, clinical characteristics and so-called endophenotypes, can lead to the identification of more homogeneous subgroups of psychiatric disorders, which are more useful in genetic research. More genetic insight in aetiology of psychiatric disorders and functioning of psychotropics can lead to improved treatment strategies and prevention.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 8, 551-560]

KEYWORDS genomics, methodology, mood disorders