

Translationele genetica: verwachtingen voor eetstoornissen en andere psychiatrische stoornissen

R.A.H. Adan, A.A. van Elburg

- Achtergrond** Translationeel (genetisch) onderzoek is gericht op de vertaalslag van preklinisch onderzoek naar de praktijk. Hoewel de afgelopen jaren veel genetische studies zijn uitgevoerd, kunnen we de resultaten daarvan niet simpelweg naar de kliniek vertalen.
- Doel** De stappen zichtbaar maken waarlangs translationeel genetisch onderzoek bijdraagt aan de ontrafeling van biologische achtergronden van psychiatrische aandoeningen, in het bijzonder van de eetstoornissen.
- Methode** Literatuuronderzoek.
- Resultaten** Genetische studies hebben geleid tot ontrafeling van een mechanisme dat ten grondslag ligt aan het honger- en verzadigingssysteem. Er is hoop dat genomwijde studies naar eetstoornissen leiden tot identificatie van neurale circuits waarin geassocieerde genen clusteren. Nieuwe technieken zoals opto- en chemogenetica geven dan de mogelijkheid de precieze rol van die circuits bij eetstoornissen te onderzoeken.
- Conclusie** De nieuwe technieken in de moleculaire neurowetenschappen maken het mogelijk de complexiteit van de werking van de hersenen te ontrafelen en sommige van die technieken (zoals chemogenetica) worden verder ontwikkeld voor toepassing bij de mens. Toch zal het nog jaren duren voor we dit definitief kunnen vertalen naar de behandeling van psychiatrische aandoeningen.

Translationeel onderzoek is gericht op de vertaalslag van veelbelovende resultaten van preklinisch (laboratorium-) onderzoek naar klinische toepassingen. Vragen vanuit de kliniek worden 'vertaald' naar onderzoeksvragen in het psychologisch of dierexperimenteel laboratorium, onderzocht en vervolgens in de ideale opzet omgezet naar toepassingen in de kliniek.

Die vertaalslag is niet simpel: een vereiste is dat onderzoekers en klinici een grondig begrip hebben van de specifieke mogelijkheden van bijvoorbeeld onderzoek van proefdiergedrag en -eigenschappen tegenover de mogelijkheden van vergelijkbare kenmerken bij mensen, en bovenal elkaars taal spreken. Belangrijke onderdelen van translationeel onderzoek zijn studies naar de effectiviteit van nieuwe vormen van diagnostiek of het uittesten van nieuwe behandelingen of interventies op kleine groepen mensen. Omdat er bovendien aan hoge (veiligheids)eisen voldaan moet worden, is translationeel onderzoek tijdrovend, arbeidsintensief en duur. Binnen de onderzoeksgroep Utrecht Research Group Eating disorders (URGE) houden we ons al meer dan 20

jaar bezig met translationeel denken en werken en ook met genetisch onderzoek, vooral gericht op de achtergronden van anorexia nervosa. Is het mogelijk de bevindingen uit genetisch onderzoek te vertalen in een beter begrip van de neurobiologische achtergronden van een psychiatrische stoornis en meer in het bijzonder van deze eetstoornis? En zou dit op termijn ook tot nieuwe diagnostische en behandelinzichten kunnen leiden?

Genetisch onderzoek als ontrafeling van biologisch mechanisme

Een mooi voorbeeld hoe genetica bijdraagt aan biologisch inzicht is de ontdekking van leptine (Friedman 2016). Halverwege de vorige eeuw was bekend dat bij zgn. ob-muizen een genetische variant zorgde voor obesitas: alleen homozygote dieren waren dik. Uit eerder onderzoek was al bekend dat er iets miste in het bloed van de ob-muis: de dikke muis verloor eetlust en kreeg weer een normaal gewicht wanneer deze het bloed kreeg van een normale muis (Leibel 2008).

AUTEURS

Roger A.H. Adan, hoogleraar Moleculaire Farmacologie, Dept. of Translational Neuroscience, UMC Brain center, UMC Utrecht, Altrecht Eetstoornissen Rintveld, Zeist en Dept. of Neuroscience and Physiology, Sahlgrenska academy, Universiteit van Gothenborg, Zweden.

Annemarie A. van Elburg, kinder- en jeugdpsychiater, Altrecht Eetstoornissen Rintveld, Zeist en hoogleraar Klinische psychopathologie i.h.b. eetstoornissen, Faculteit Sociale Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

Correspondentie

Prof. dr. Roger A.H. Adan (r.a.h.adan@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-4-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):301-305

In 1994 werd ontdekt dat de ob-muis een mutatie heeft in een gen dat codeert voor een hormoon dat in vet wordt aangemaakt: leptine (Zhang e.a. 1994). Voor die tijd was niet bekend dat vetweefsel hormonen uitscheidde. Aangezien de meeste energie in het lichaam opgeslagen ligt in vet was meteen duidelijk waarom de muis dik was. Door een gebrek aan leptine werden de hersenen niet geïnformeerd dat er nog energievoorraad (in vet) was en als reactie aten de dieren (te veel) en werden ze dik.

Mutaties in leptine komen ook, zij het zelden, voor bij de mens en deze mensen kunnen nu behandeld worden met leptine (Farooqi e.a. 1999). Van kinderen met mutaties in leptine is bekend dat ze geobsedeerd zijn door voedsel; als ze leptine krijgen, wordt hun gedrag weer normaal. Een nadeel is dat het leptineniveau bij de meeste mensen met overgewicht al hoog is (men noemt dat leptineresistentie) en extra leptine dan niet helpt. Maar het onderzoek hield hier niet op. Leptine was de sleutel tot het ontrafelen welke neurale circuits bij dier en mens eetgedrag reguleren. Leptine activeert een neuraal circuit waarin verderop de melanocortine-4 (MC4)-receptor een belangrijke rol speelt in het stoppen met eten. Dat heeft inmiddels geleid tot toelating van setmelanotide, een agonist voor de MC4-receptor, voor de behandeling van obesitas veroorzaakt door een reeks van humane mutaties in genen die werken in de hypothalamus en betrokken zijn bij het effect van leptine op het brein (Collet e.a. 2017). De ontdekking van leptine illustreert dat genetica zich niet beperkt tot het begrijpen van de rol van een geïsoleerd gen, maar de sleutel kan zijn tot een proces dat ten grondslag ligt aan een aandoening.

Van leptine naar de genetica van eetstoornissen

De ontdekking van leptine en de ontrafeling van het neurale circuit dat het effect van leptine op eetgedrag

medieert, had ook direct impact op onderzoek naar de neurobiologische mechanismen van eetstoornissen zoals anorexia nervosa (AN). Leptine stimuleert pro-opiomelanocortineuronen en remt *agouti-related protein* (AgRP)-neuronen in de nucleus arcuatus van de hypothalamus (Cowley e.a. 2001). Activatie van AgRP-neuronen stimuleert eetlust (Krashes e.a. 2011). AgRP-neuronen gebruiken de neuropeptiden AgRP en neuropeptide Y (NPY), maar ook GABA als transmitter. Tezamen stimuleren deze drie signaalmoleculen de eetlust. AgRP doet dat doordat het de activiteit van de MC4-receptor onderdrukt (Nijenhuis e.a. 2001). Bij een diermodel dat AN nabootst, beschermt behandeling met AgRP tegen het gewichtsverlies dat optreedt als gevolg van het experimentele model (Hillebrand e.a. 2006). Het AgRP-gen leek dan ook een kandidaat-gen voor AN en wij vonden destijds een associatie (Vink e.a. 2001). In studies naar het hele genoom, genoomwijde associatiestudies (GWAS'en), werd dit (vooralsnog) niet bevestigd, hoewel dezelfde variant wel een rol speelt in de regulatie van eetgedrag; er werd gevonden dat mensen met deze genetische variant minder vet eten (Loos e.a. 2005). Studies bij eetstoornissen zijn geen uitzonderingen in de psychiatrische genetica. Veruit de meeste positieve kandidaat-genassociaties worden in meta-analyses of door GWAS'en niet bevestigd.

In de recentste GWAS van AN heeft men weliswaar 8 plekken in het genoom geïdentificeerd waar variaties bijdragen aan het ontstaan van de aandoening, maar er zijn nog geen concrete genen gevonden (Watson e.a. 2019). Wel is er genetische overlap van AN met andere psychiatrische ziekten gevonden, het sterkst met de obsessieve-compulsieve stoornis en met een perifere component die te maken heeft met de regulatie van de energiehuishouding. Dit laatste leidde ertoe dat men AN ziet als metabool-psychiatrisch ziektebeeld.

De vertaalslag van genen via neurale circuits naar gedrag

Daar waar we 10 jaar geleden een grof idee hadden van welke hersengebieden betrokken waren bij welk gedrag, weten we nu wat de rol is van heel specifieke cellen in een neurale circuit dat gedrag aanstuurt. Dit is een sterk en vernieuwend uitgangspunt voor de biologische psychiatrie. Kleine aantallen van heel specifieke neuronen kunnen leiden tot een cascade van activiteit, en kunnen gedrag veranderen. Als we in staat zijn om ons precies op die cellen die betrokken zijn in het ziekteproces te richten, dan zal dat leiden tot een op het biologische mechanisme gerichte behandeling in de psychiatrie. Is het denkbaar dat een hersenaandoening veroorzaakt wordt door het disfunctioneren van bepaalde groepen cellen? We weten nu al dat de ziekte van Parkinson veroorzaakt wordt door verlies van dopamineneuronen in de middenhersenen en narcolepsie door een defect in orexineneuronen in de hypothalamus. Er zijn 80-90 miljard neuronen in het menselijk brein, dat is meer dan de totale sequentie aan basenparen in het genoom, wat neurowetenschappen alleen om die reden al meer complex maakt dan genetica. Het aantal dopamine- en orexineneuronen is respectievelijk minder dan 1 op de 100.000 en 1 op de miljoen van het totaal aantal neuronen.

Single cell sequencing (scRNAseq) is een methode waarbij het genexpressieprofiel (transcriptoom) van individuele cellen kan worden bepaald. scRNAseq laat zien dat er duizenden, zo niet tienduizenden type neuronen zijn (afhankelijk van hoe fijnmazig verschillen tussen cellen worden geduid). Verlies van een zeer kleine, maar specifieke populatie neuronen kan leiden tot ernstige ziekten, zoals de ziekte van Parkinson. Defecten in heel specifieke cellen kunnen dus ten grondslag liggen aan stoornissen in gedrag. Het is niet uit te sluiten dat dit een belangrijke rol speelt bij psychiatrische aandoeningen. Het corrigeren van verstoorde activiteit van een kleine groep neuronen kan dan bijdragen aan het normaliseren van gedrag.

Neurobiologisch onderzoek heeft in het laatste decennium dankzij technieken als optogenetica en scRNAseq een revolutie doorgemaakt. Optogenetica is een methode om activiteit van neuronen onder controle te brengen van licht. Dit is mogelijk door een lichtgevoelig ionkanaal tot expressie te brengen in een specifieke populatie neuronen. Door implantatie van een glasvezel bepaalt de frequentie van het licht de vuuractiviteit van de neuronen. Optogenetica laat zien dat activering van enkele honderden neuronen bij de muis (er zijn 70 miljoen neuronen in een muizenbrein) een sterk effect heeft op gedrag. Activering van slechts 800 AgRP-neuronen (minder dan 10% van het totaal aantal AgRP-neuronen) maakt dat dieren uit hun slaap ontwaken en direct gaan eten (Aponte e.a. 2010).

Dit bevestigt dat het functioneren van kleine, maar heel specifieke populaties neuronen een sterk impact kan hebben op gedrag. Het feit dat diepe hersenstimulatie

waarbij kleine populaties neuronen beïnvloed worden een therapeutisch effect heeft bij de ziekte van Parkinson, bij obsessieve-compulsieve stoornissen en bij therapieresistente vormen van AN, laat zien dat mensen hierop geen uitzondering vormen. De vraag is: hoe vinden we de specifieke neuronen die het ziekteproces beïnvloeden in de psychiatrie?

Er is inmiddels bewijs dat een defect in een bepaald type (*medium spiny*) neuronen van het striatum bijdraagt aan het ontstaan van psychoses. Nu door scRNAseq, het transcriptoom van steeds meer cellen in het zenuwstelsel bekend is, kunnen we nagaan of bepaalde cellen een verrijking laten zien van genen die geassocieerd worden met psychiatrische ziekten (gebruik makend van GWAS). Onderzoek bij mensen met schizofrenie laat zien dat medium spiny neuronen die de dopamine D₂-receptor tot expressie brengen (Skene e.a. 2018) naar voren komen als kandidaat-neuronen. Aangezien antipsychotica D₂-receptorantagonisten zijn, is dit geen verrassing. In hetzelfde onderzoek werden ook glutamaterge piramidale cellen geïdentificeerd waarin andere met schizofrenie geassocieerde genen clusterden, wat bevestigt dat kwetsbaarheden in meerdere neuronale populaties bijdragen aan het ziekteproces.

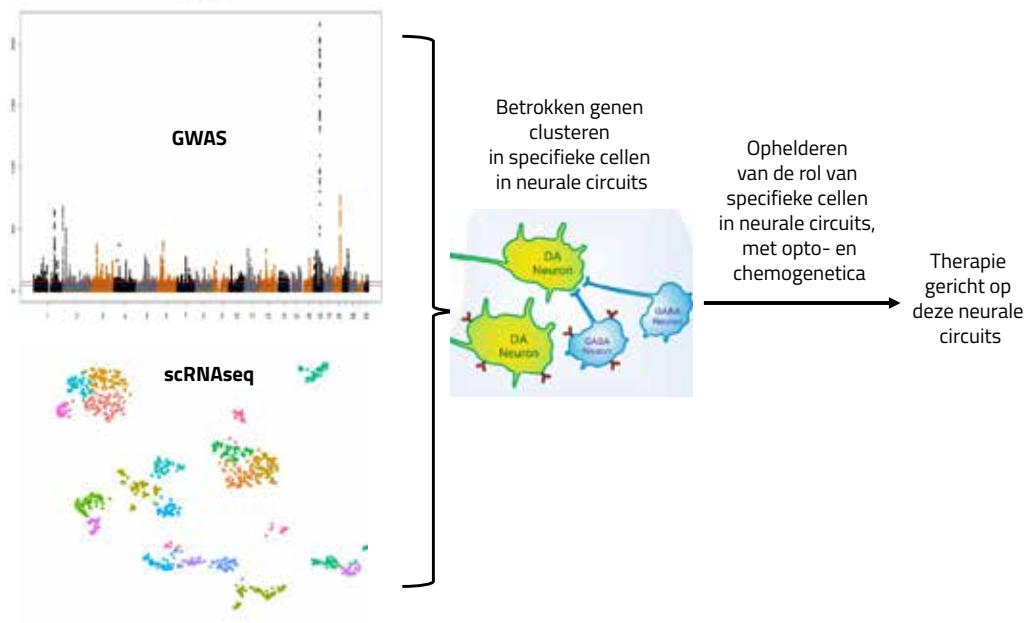
Terwijl we de genetica van meer psychiatrische aandoeningen ontrafelen, wordt ook het transcriptoom van steeds meer cellen in het brein bekend (momenteel is dit nog bij minder dan 10% van alle hersencellen onderzocht). Genen waarin variaties voorkomen die geassocieerd zijn met psychiatrische ziekten clusteren in bepaalde cellen en zo zullen we nieuwe celtypen vinden die betrokken zijn bij het ontstaansmechanisme van een scala aan psychiatrische aandoeningen.

De volgende stap in het onderzoek is dan te bestuderen hoe die cellen precies gedrag beïnvloeden en te ontdekken of er in het neurale circuit waarin die cellen werken therapeutische aangrijpingspunten zijn. Dit onderzoek kan op dit moment alleen met proefdieren worden uitgevoerd en alleen dan wanneer de processen die ten grondslag liggen aan het gedrag vertaalbaar (transleerbaar) zijn. Processen die een rol spelen bij mensen met een psychiatrisch probleem zoals beloningsgedrag, cognitieve flexibiliteit, stress en angst zijn zeer vergelijkbaar tussen dier en mens.

De vertaalslag naar therapeutisch handelen

Gen- en celtherapieën bereiken steeds meer patiënten. Het genetisch manipuleren van cellen uit het eigen lichaam die vervolgens weer teruggeplaatst worden, gebeurt al voor allerlei ziekten, maar nog niet voor aandoeningen van de hersenen. De precieze positionering van cellen in een netwerk van neuronen vormt vooralsnog één van de obstakels voor celtherapie in het brein. Ontwikkelingen rond genterapie nemen een vlucht en hebben hun volle potentie nog lang niet bereikt. Inmiddels is genterapie voor bepaalde vormen van blindheid door het European Medicines Agency (EMA) en de Amerikaans Food and Drug Administration (FDA)

Figuur 1. Onderzoek met nieuwe technieken naar de rol van neurale circuits bij het ontstaan van eetstoornissen



Met humane genomewijde associatiestudies (GWAS'en) identificeert men genen betrokken bij eetstoornissen. Men verwacht dat deze genen clusteren in bepaalde celgroepen die geïdentificeerd worden door het cellulaire transcriptoom (scRNAseq). Met opto- en chemogenetica kan men dan de precieze rol van die celgroepen ontrafelen bij diermodellen. Vervolgens zouden therapeutische interventies gericht moeten zijn op die celgroepen.

goedgekeurd (Maguire e.a. 2021) en voor de spierziekte SMA (*spinal muscular atrophy type 1*) is er inmiddels een veelbelovende behandeling (Kang & Scott 2020). Er is ook genterapeutisch onderzoek waarbij mutaties gecorrigeerd worden die ten grondslag liggen aan een aantal neurologische aandoeningen, waaronder het syndroom van Dravet (gekenmerkt door epileptische aanvallen, cognitieve beperkingen en gedragsstoornissen) en ALS (Guan e.a. 2022). In de psychiatrie zijn er nog geen mutaties geïdentificeerd die zo duidelijk verantwoordelijk zijn voor de aandoening dat een genterapeutische aanpak met het doel de mutatie te corrigeren in het vooruitzicht ligt. Toch legt de nieuwe kennis in de moleculaire neurowetenschappen een basis voor de ontwikkeling van op biologische inzichten gebaseerde therapie.

Genterapie voor neuronen

Ieder mens heeft zijn eigen genenset en daarmee ook genetische kwetsbaarheid. Dat uit zich via genexpressie in kwetsbaarheid van neuronen in een hersencircuit, waardoor de verwerking van informatie bij de een net iets anders verloopt dan bij de ander. Nadat specifieke neuronen geïdentificeerd zijn op grond van hun vrijking aan genen die geassocieerd zijn met psychiatrische ziekte, is een eerste stap te ontrafelen hoe die neuronen geïntegreerd zijn in een netwerk en hoe het netwerk van die neuronen betrokken is bij het proces dat bijdraagt aan specifiek gedrag. Bij diermodellen kan dat door de

activiteit van alleen die specifieke neuronen te manipuleren.

Dit kan niet alleen met optogenetica, maar ook met chemogenetica. Chemogenetica is gebaseerd op het tot expressie brengen van o.a. humane cholinerge receptoren die mutaties hebben die ertoe leiden dat de affiniteit voor acetylcholine verloren is gegaan, terwijl tegelijkertijd affiniteit ontstaat voor andere stoffen (zoals clozapine-N-oxide; CNO). Die gemuteerde receptoren kunnen worden geactiveerd bij een concentratie die geen andere processen in het lichaam beïnvloedt (Alexander e.a. 2009; Roth 2016). Sommige van deze receptoren leiden bij activering in neuronen tot depolarisatie, andere tot hyperpolarisatie. Door deze receptoren te koppelen aan een bepaald type genterapievector (een virus) en te injecteren in de hersenen beïnvloedt men de kans dat een neuron vuurt, door toediening van CNO. Zonder CNO verandert de activiteit niet, maar zodra men CNO toedient, neemt de kans toe of af dat een neuron zal vuren in het netwerk.

Inmiddels is dit een veelgebruikte techniek in de moleculaire neurowetenschappen en omdat deze strategie in principe ook bij de mens toepasbaar lijkt, heeft men al succesvolle studies bij apen verricht waarin men het gedrag heeft beïnvloed door toediening van aan CNO verwante stoffen (Nagai e.a. 2020). Voor bepaalde vormen van focale epilepsie ligt een behandeling met chemogenetica voor de hand (Walker & Kullmann 2020).

Zodra een eerste chemogenetische therapie geaccepteerd wordt voor de behandeling van een hersenziekte, ligt de weg open voor brede inzetbaarheid. Immers, het type genterapievector en de stof die de receptor activeert, zullen identiek zijn; alleen de plaats waar de vector wordt geïnjecteerd, zal verschillen.

Voor de psychiatrie zou dit betekenen dat een patiënt eenmalig een injectie krijgt met een virale vector, wat minder invasief zal zijn dan het inbrengen van een elektrode zoals nu gebeurt bij diepe hersenstimulatie (DBS). Alleen wanneer de patiënt klachten ondervindt, zal men een CNO-achtige stof toedienen, waarbij het effect afhankelijk zal zijn van de dosis. De verwachting is dat de patiënt dan gemakkelijk kan omgaan met zijn of haar problemen of toegankelijker is voor psychotherapie. Hoewel het waarschijnlijk nog jaren zal duren voor chemogenetica voor behandeling van hersenaandoeningen geïntroduceerd wordt, leidt het inzicht dat specifieke cellen ten grondslag liggen aan bepaalde afwijkende gedragingen tot de ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën. Het feit dat genen die geassocieerd zijn aan een aandoening in verschillende cellen clusteren, ondersteunt dat kwetsbaarheden in meerdere neurale circuits bijdragen aan het ziekteproces en dat, afhankelijk van de kwetsbaarheden van de patiënt, een behandeling op maat gewenst is. Zo kan men met DBS het gebied met de neuronen die betrokken zijn bij de aandoening gericht benaderen met het doel de activiteit van het neurale circuit te moduleren.

Daarnaast kan daar waar PGRS nu nog algemeen is, gedifferentieerd worden naar celtype en neuraal circuit dat een aspect van gedrag beïnvloedt. De weg hiernaartoe is geopend doordat GWAS van psychiatrische aandoeningen laat zien welke genen betrokken zijn en scRNAseq laat zien in welke cellen die genen tot expressie komen.

Conclusie

Genetische studies bij de muis leidden tot de ontdekking van leptine, dat een sleutel was tot ontrafeling van het honger en verzadigingsmechanisme bij zoogdieren. Humane genomwijde studies zullen de komende jaren leiden tot identificatie van genen die een rol spelen bij het ontstaan en voortbestaan van eetstoornissen. Nu het transcriptoom van het brein op cellulair niveau bekend wordt kan bestudeerd worden hoe die genen een rol spelen in neurale circuits die betrokken zijn bij de biologische achtergrond van eetstoornissen. Met nieuwe technieken zoals opto- en chemogenetica is het mogelijk geworden bij diermodellen de rol van die neurale circuits bij het ontstaan van eetstoornissen te onderzoeken (figuur 1).

Sommige van die technieken (zoals chemogenetica) worden verder ontwikkeld voor toepassing bij de mens. Echter, het zal nog jaren duren voor we dit definitief kunnen vertalen naar de behandeling van psychiatrische aandoeningen, want zoals gezegd: translationeel onderzoek is tijdrovend, arbeidsintensief en duur.

LITERATUUR

- Alexander GM, Rogan SC, Abbas AI, e.a. Remote control of neuronal activity in transgenic mice expressing evolved G protein-coupled receptors. *Neuron* 2009; 63: 27-39.
- Aponte Y, Atasoy D, Sternson SM. AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. *Nature Neuroscience* 2010; 14: 351-5.
- Collet T-H, Dubern B, Mokrosinski J, e.a. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab* 2017; 6: 1321-9.
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, e.a. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411: 480-4.
- Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, e.a. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.
- Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest* 2016; 126: 4727-34.
- Guan L, Han Y, Yang C, e.a. CRISPR-Cas9-mediated gene therapy in neurological disorders. *Mol Neurobiol* 2022; 59: 968-82.
- Hillebrand JGG, Kas MJH, Scheurink AJW, e.a. AgRP(83-132) and SHU9119 differently affect activity-based anorexia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 403-12.
- Kang C, Scott LJ. Voretigene Neparvovec: a review in RPE65 mutation-associated inherited retinal dystrophy. *Mol Diagn Ther* 2020; 24: 487-95.
- Krashes MJ, Koda S, Ye C, e.a. Rapid, reversible activation of AgRP neurons drives feeding behavior in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 1424-8.
- Leibel RL. Molecular physiology of weight regulation in mice and humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2008; 32: S98-108.
- Loos RJF, Rankinen T, Rice T, e.a. Two ethnic-specific polymorphisms in the human Agouti-related protein gene are associated with macronutrient intake. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1097-101.
- Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, e.a. Clinical perspective: treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther* 2021; 29: 442-463.
- Nagai Y, Miyakawa N, Takawa H, e.a. Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys. *Nature Neuroscience* 2020; 23: 1157-67.
- Nijenhuis WA, Oosterom J, Adan RA. AgRP(83-132) acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-4 receptor. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 164-71.
- Roth BL. DREADDs for neuroscientists. *Neuron* 2016; 89: 683-94.
- Skene NG, Bryois J, Bakken TE, e.a. Cell type scRNAseq-genomic SCZ loci NG 2018. *Nat Genet* 2018; 50: 1-15.
- Vink T, Hinney A, van Elburg AA, e.a. Association between an agouti-related protein gene polymorphism and anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 325-8.
- Walker MC, Kullmann DM. Optogenetic and chemogenetic therapies for epilepsy. *Neuropharmacology* 2020; 168: 107751.
- Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, e.a. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet* 2019; 51: 1207-14.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, e.a. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.

SUMMARY

Translational genetics; expectations for eating disorders and other psychiatric disorders

R.A.H. Adan, A.A. van Elburg

- Background** Translational (genetic) research focuses on the translation of preclinical research into practice. While many genetic studies have been conducted in recent years, the results do not simply translate to the clinic.
- Aim** To visualize the steps through which translational genetic research contributes to the unraveling of the biological backgrounds of psychiatric disorders, in particular of eating disorders.
- Method** Literature review.
- Results** Genetic studies have unraveled a mechanism underlying the hunger and satiety system. There is hope that genome-wide studies of eating disorders will lead to identification of neural circuits in which associated genes cluster. New techniques, such as opto- and chemogenetics, provide the opportunity to define the precise role of these circuits in eating disorders.
- Conclusion** New techniques in molecular neuroscience allow the unravelling of the complexity of how the brain works and some of those techniques (such as chemogenetics) are being further developed for application in humans. However, it will be years before we can definitively translate this into the treatment of psychiatric disorders.