

# 'Er vindt een revolutie plaats in de genetica'; interview met Danielle Posthuma

J.R. Zinkstok, J.J. Luykx, R. Herderschee

*Danielle Posthuma (1972) is hoogleraar Genetica van complexe eigenschappen aan het Amsterdam UMC en zij is nationaal en internationaal een kopstuk in de psychiatrische genetica. Ze houdt zich al meer dan 20 jaar bezig met genetisch onderzoek naar neuropsychiatrische ziektebeelden en gedrag. Tijdens de studie psychologie koos zij twee afstudeerrichtingen, want zowel de klinische psychologie als de meer biologische kant van psychologie fascineerde haar. Ze deed vervolgens een master medische antropologie, deels ingegeven door het verlangen te reizen. Posthuma is gepromoveerd in de statistische genetica. Haar agenda staat boordevol, maar eind december 2021 doet zich de mogelijkheid voor Posthuma online te spreken. Psychiaters Janneke Zinkstok en Jurjen Luykx en journalist Roselien Herderschee nemen plaats in de online-interviewruimte. Vanuit haar huiskamer vertelt Posthuma vol verve over geboekte resultaten en over stippen op de horizon.*



Een staande ovatie. Dat beeld komt er bij Danielle Posthuma voor de geest als ze denkt aan het World Congress of Psychiatric Genetics dat voorafging aan 'de' *Nature*-publicatie in 2014. Daar maakte 'haar' consortium wereldkundig dat in een omvangrijke genoomwijde associatiestudie (GWAS) 108 loci in verband waren gebracht met schizofrenie. 'Ik weet niet eens of het waar is, die staande ovatie, maar zo was het in mijn beleving. Voor het eerst, eindelijk, werden er gerepliceerde loci gevonden.'

De betreffende *Nature*-publicatie is inmiddels ruim 4000 keer geciteerd. Het was een welkom succes, want eerdere genoomwijde associatiestudies leidden in eerste instantie niet tot significante vondsten voor de psychiatrie. Dit tot frustratie van de onderzoekers, die met hooggespannen verwachtingen van start waren gegaan. Posthuma was een van hen en was betrokken bij de eerste GWAS-analyse naar depressie. 'Wij dachten toen: depressie is erfelijk, dus we gaan nu een genoomwijde associatiestudie doen en vinden natuurlijk alle betrokken genen. Maar dat bleek helemaal niet zo te zijn, we vonden eigenlijk niets dat significant geassocieerd was.'

## LANGE ADEM

Posthuma noemt het typerend voor de GWAS'en die zich destijds richtten op psychiatrie en genetica: er werd niets gedetecteerd. 'De studiepopulaties waren gewoon te klein. Wereldwijd waren onderzoekers aan de slag gegaan, allemaal met relatief kleine aantallen deelnemers. We realiseerden ons dat we moesten gaan samenwerken. Het had

## AUTEURS

**Janneke R. Zinkstok**, psychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie Radboudumc Nijmegen en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie.

**Jurjen J. Luykx**, onderzoeker, afd. Psychiatrie, MUMC; afd. Psychiatrie en afd. Translationele neurowetenschappen, Hersencentrum UMC Utrecht; Stichting Brainclinics, Nijmegen; en psychiater en hoofdopleider psychiatrie, GGNet, Warnsveld.

**Roselien Herderschee**, wetenschapsjournalist.

## Correspondentie

Roselien Herderschee (roselien.herderschee@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 24-2-2022.

geen zin als iedereen zijn eigen kleine GWAS ging verrichten en publiceren, want er kwam helemaal niets uit. De deelnemersaantallen moesten omhoog.'

Het Psychiatric Genomics Consortium (PGC) is in 2007 klein begonnen en uitgegroeid tot een groot internationaal samenwerkend consortium, waarin inmiddels duizenden

## Tabel 1. Enkele belangrijke begrippen

- Met genomwijde associatiestudies (GWAS'en) probeert men verbanden te leggen tussen genetische variaties en bepaalde eigenschappen of aandoeningen. De methode is een enkele analyse waarmee in korte tijd de belangrijkste delen van het genoom van een persoon zijn uit te lezen.
- De UK Biobank is een landelijk register in het Verenigd Koninkrijk met veel data, inclusief genetica, van ongeveer een half miljoen deelnemers.
- 23andme is een Amerikaans bedrijf waar mensen hun DNA naar toe kunnen sturen om een genetisch risicoprofiel te ontvangen voor verscheidene erfelijke aandoeningen en eigenschappen.

onderzoekers uit de hele wereld verenigd zijn. 'Het is vrij succesvol gebleken', zegt Posthuma. 'Die samenwerking tussen mensen, met het gezamenlijke doel: we willen vinden in de genen wat er van belang is voor psychiatrische aandoeningen. Dat heeft veel opgeleverd. Zo'n 25 jaar terug konden we alleen nog maar een erfelijkheidsschatting geven: schizofrenie is 80% erfelijk. Maar welke genen? Dat wisten we niet. Nu kunnen we dus wél bepaalde genen aanwijzen. Dat is een enorme vooruitgang. Depressie bleef aanvankelijk een beetje achter, maar ook daar hebben we de afgelopen jaren grote genomwijde associatiestudies voor kunnen uitvoeren, mede dankzij grootschalige initiatieven als UK Biobank en 23andme. Dat helpt natuurlijk enorm.'

### BIOLOGISCHE MECHANISMEN ONTRAFELLEN

Wat Posthuma betreft gaan de nieuwe ontdekkingen gepaard met twee grote uitdagingen. Ten eerste: 'Hoe gaan we die nieuw aangewezen genen gebruiken om ons inzicht in het biologische mechanisme te vergroten? Als je het gen bij monogene aandoeningen eenmaal gevonden hebt, is het vaak vrij duidelijk welke stappen moeten volgen om ook het mechanisme te ontrafelen. Maar schizofrenie, depressie en autisme zijn polygene aandoeningen, waarbij meerdere genen van belang zijn, ieder met slechts een klein individueel effect. De aangewezen genen zijn dan lastig te interpreteren, terwijl juist die interpretatie van belang is. Want als er een biologisch mechanisme wordt aangewezen, ligt daar mogelijk een sleutel naar de ontwikkeling van een therapie. Dat is nu dus een van de grote uitdagingen.'

Posthuma hoopt dat Brainscapes (<https://brainscapes.nl>) daarbij gaat helpen. Dit is een langlopend project met als doel informatie uit de genetica te vertalen naar nieuwe neurobiologische inzichten in psychiatrische aandoeningen. 'In de genetica zijn we nu zo ver dat we het grootste deel van de genen denken te kunnen aanwijzen. Tot een paar jaar geleden waren we nog erg bezig met het vergroten van de studiepopulaties, zodat we meer genen konden detecteren.'

Inmiddels hebben we soms wel een tot twee miljoen individuen in een GWAS zitten. Je kunt die groepen nog groter maken, dan vind je nog meer genen, met allemaal een nog net iets kleiner effect. Ik verwacht niet dat daar een nieuwe biologische verklaring uit gaat komen. Het zou gek zijn als de eerste 300 genen die we nu hebben naar een compleet ander biologisch inzicht gaan leiden dan de 300 met iets kleiner effect die erna komen.'

Toch heeft genetische kennis over bijvoorbeeld schizofrenie tot op heden weinig biologische kennis opgeleverd. Posthuma verklaart: 'Van de loci die we hebben gevonden, zijn een paar individuele helemaal ontrafeld. Of tenminste, daar hebben wetenschappers een paar genen uitgekozen en functionele experimenten voor opgezet. Maar dat betreft maar één van de plekken in het genoom. En dat leidt dan tot een verhoogd risico van zo'n 0,01%. Dus dat gaat je niet echt veel inzicht geven in waarom de een wel en de ander geen schizofrenie heeft.'

Bij Brainscapes beogen de onderzoekers functionele experimenten op te zetten op basis van genetische kennis.

'Maar voordat we dat kunnen moet computationeel nog best veel gebeuren.' Posthuma schetst de volgorde: 'We verrichten de GWAS. De uitkomsten leggen we naast een heleboel biobronnen. We kijken bijvoorbeeld naar genexpressie, of naar chromatine-interactie. Zo hopen we een bepaald celtype of een biologisch mechanisme te vinden dat betrokken is bij een psychiatrische aandoening. Op basis daarvan zetten we vervolgens functionele experimenten op. We kijken dus naar waar de functie van meerdere genen convergeert.'

Bij Brainscapes is de knock-outmuis verleden tijd. 'We willen af van de focus op monogeen, dus dat we alleen kijken naar de effecten van één gen. Knock-outmodellen zijn echt voor monogene aandoeningen. Bij Brainscapes houden we bij alles wat we doen rekening met de polygeniteit. Voor de eerste paar jaar is het plan om te focussen op een celtype. Dus: de GWAS wijst een celtype aan. Het celtype wordt aangewezen op basis van alle genen die betrok-

*- 'Ik vind dat er een revolutie plaatsvindt in de genetica, onze kennis maakt grote sprongen.' -*

## - 'Ik kan me goed voorstellen dat als je niet exact weet hoe je genetische resultaten moet interpreteren, mensen deterministisch gaan denken.' -

ken zijn bij de ziekte, of de meerderheid van de betrokken genen, en met dat celtypen zetten we vervolgens een functioneel experiment op.'

### WEL/NIET ETHISCH TOELAATBAAR

De tweede grote uitdaging ziet Posthuma in een gedegen vertaalslag van de onderzoeksresultaten naar het grote publiek, en het hoofd bieden aan ethische dilemma's die de toename aan genetische kennis met zich meebrengt.

'We weten inmiddels veel. Op individueel niveau nog niet zozeer, maar op groepsniveau kunnen we al best wat voorstellen.' Prangende vragen die dan komen bovendrijven, zijn onder meer: Hoe interpreteren we zulke bevindingen? Wat betekent het voor mensen? Wat is ethisch verantwoord?

'Nu we in het DNA van mensen kunnen kijken, kunnen zien of iemand bepaalde varianten heeft, kunnen mensen dat wellicht als stigmatiserend ervaren. DNA-onderzoek kan namelijk allerlei foutieve associaties bij mensen teweegbrengen, zoals: 'Ik ben gedoemd om altijd depressief te zijn.' Of: 'Oh, ik heb een verhoogd risico, dus nu word ik psychotisch.' Ik kan me goed voorstellen dat als je niet exact weet hoe je genetische resultaten moet interpreteren, mensen deterministisch gaan denken. Het is onze verantwoordelijkheid om mensen gewoon goed te informeren. Denk aan websites en uitlegvideo's of educatieve materialen voor basis- en middelbare scholen. Waarin je uitlegt: wat betekent die genetische informatie eigenlijk? Ik denk dat het echt belangrijk is om te zorgen dat begrip van genetica voor een deel algemene kennis is.'

In haar onderwijs stimuleert Posthuma studenten om het gesprek aan te gaan over de ethische en maatschappelijke dilemma's die voortkomen uit de genetica. 'Daar is nog niet echt een oplossing voor. Ik vind het belangrijk om dit soort vraagstukken in ieder geval bespreekbaar te maken. We worden er als wetenschappers niet in opgeleid, maar we krijgen wel steeds meer met dit soort vraagstukken te maken.'

Onderdeel van de PGC is een communicatiewerkgroep, die in de gaten houdt hoe resultaten in de media gepresenteerd worden. Een andere werkgroep, onderdeel van de International Society for Psychiatric Genetics (ISPG), buigt zich over ethische dilemma's. 'Deze werkgroep is een jaar of twee geleden opgezet na een aantal keren verkeerd of onethisch gebruik van onze data. Of althans, wat wij zien als verkeerd of onethisch, bijvoorbeeld embryoselectie op basis van een polygenetische risicoscore. De uitkomsten van een GWAS voor intelligentie zijn door een commercieel bedrijf in de VS gebruikt om embryo's te selecteren. Daar zitten

allerlei haken en ogen aan, waar ouders niet of verkeerd over worden geïnformeerd. Toen hetzelfde gebeurde met uitkomsten van de PGC hebben we onder de vlag van de ISPG een statement uitgebracht.' (<https://ispg.net/ethics-statement/> en <https://ispg.net/genetic-testing-statement/>)

### DE VERSTANDHOUDING TUSSEN PSYCHIATRIE EN GENETICA

Niet alleen bij de communicatie richting algemeen publiek, maar ook bij die tussen psychiaters en genetici denkt Posthuma dat er winst te behalen valt. 'Als er bij psychiaters weinig kennis is over genetica, dan is het wel belangrijk om dat bij te scholen. Datzelfde geldt andersom. Genetici weten eigenlijk weinig van psychiatrische aandoeningen, dus we gooien vaak van alles op één hoop. Mensen scoren dan bijvoorbeeld hoog op een depressielijst, maar hebben niet een depressiediagnose. En toch noemen wij het dan depressie. Dus de communicatie tussen de mensen die echt wat weten van het klinische fenotype en de mensen die denken te weten welke genen betrokken zijn: dat is belangrijk.'

Denkbaar is het ook dat niet elke psychiater even warmloopt voor het genetische verhaal, waar nog altijd veel onontgonnen gebieden zijn. 'Ik denk dat we ontzettend veel nog niet weten van het DNA,' stelt Posthuma. 'De kennis die we nu uit de GWAS-wereld gebruiken, kennis van de laatste paar jaar, is dat het DNA op een bepaalde, celspecifieke, manier gevouwen is.'

De manier van vouwen bepaalt welke delen van het DNA kunnen worden afgeschreven. Sommige delen zijn altijd op slot in een bepaald celtypen, en sommige delen zijn altijd open. Bepaalde omgevingsfactoren kunnen dat proces van vouwen deels beïnvloeden. Dan heb je dus wel dezelfde celtypes, maar dan is het toch misschien per cel, of per individu, net even wat anders waardoor bij het ene individu een gen wat vaker wordt afgeschreven, bij een ander wat minder vaak. Die processen zijn natuurlijk cruciaal om te begrijpen: waarom wordt de een ziek, en de ander niet? Nu kijken we met de GWAS eigenlijk alleen naar de structuur: hier zit een foutje, hier zit een andere letter, en dat is geassocieerd met depressie. Al die andere processen zijn lastiger in kaart te brengen, maar ook dergelijk onderzoek zal de komende jaren vermoedelijk waardevolle inzichten opleveren. We weten echter nog niet exact welke processen dat vouwen van het DNA beïnvloeden, of welke processen methylering. We weten wel dat roken enorme invloed heeft op het methyleringspatroon van het DNA. Als je in het DNA

kijkt, kun je bijna met honderd procent zekerheid zeggen of iemand rookt. Maar andere processen, zoals stress, of kortetermijnveranderingen in methyleringspatronen, daar weten we nog veel te weinig van.'

Het gebrek aan die biologische kennis bemoeilijkt dan weer het interpreteren van de GWAS-resultaten. 'Als we een GWAS-hit hebben in een plek van het genoom die ontzettend gevoelig is voor het soort externe invloeden als roken, maar we wéten het niet, dan maakt dat interpretatie heel lastig. Vanuit de biologie kan er nog heel veel kennis bijkomen die ons weer kan helpen, maar daar heb ik geen directe invloed op. Er zijn wel mensen mee bezig natuurlijk. Ik kan alleen maar hopen dat die informatie ooit wel beschikbaar komt.'

### VERWACHTINGEN

In hoeverre de genetica de komende twintig jaar doordringt in de spreekkamer van de psychiater, laat zich natuurlijk lastig voorspellen. Posthuma schetst een vergezicht: 'Het zou natuurlijk heel mooi zou zijn als we, net als bij cardiovasculaire aandoeningen, toe gaan naar het bepalen van

een genetisch profiel voor iemand met een psychiatrische aandoening op basis waarvan je bijvoorbeeld betrouwbaar iets kunt schatten over de kans op ziekte, en over het eventuele ziektebeloop. Of dat je kunt voorspellen welke medicatie het beste aansluit bij een individu.'

Maar zo ver is het in de psychiatrie nog lang niet. 'Het beste wat we nu kunnen doen, is zeggen: dit is jouw polygenetische risicoscore en van de honderd mensen met dezelfde score als jij zal 20% binnen 40 jaar depressief worden. Maar of jij daarbij hoort, dat weten we niet.'

Vaststaat dat er ook komende jaren grote inspanningen volgen om de kennis over genetica in relatie tot psychiatrie verder uit te breiden. 'Een van de grote doelen voor de nieuwe subsidie die we hebben gekregen voor de PGC is het vergroten van de diversiteit van de studiepopulaties. We hadden in eerste instantie een Europese focus, maar er worden nu samenwerkingen opgezet om dat te veranderen. Door ook Afrika, Azië en Zuid-Amerika nadrukkelijker erbij te betrekken kunnen we hopelijk steeds beter voorspellen hoe het risico op ziekte er voor verschillende populaties uit ziet.'

*- 'Voor cardiovasculaire ziekten is er een makkelijke read-out. Je weet bijvoorbeeld: het hart klopt minder snel, of het klopt onregelmatig, maar in de psychiatrie is dat complexer.' -*