

Wat kan genetisch onderzoek ons leren over de overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen?

W.J. Peyrot, M.G. Nivard, C.A. de Leeuw

Achtergrond	Genetisch onderzoek heeft de afgelopen jaren gestaag vooruitgang geboekt, ook in de psychiatrie. Deze vooruitgang komt door de snel toenemende studiegroottes en de ontwikkeling van nieuwe analysemethoden.
Doel	Presenteren van de laatste ontwikkelingen binnen het genetisch onderzoek naar de overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen.
Methode	Beschrijven van bevindingen uit de recente literatuur.
Resultaten	Allereerst verschillen psychiatrische aandoeningen in de mate waarin ze door genetische effecten beïnvloed worden. Daarnaast verschillen aandoeningen ook in welke genetische varianten een effect hebben en in welke richtingen. Daarin lijken sommige aandoeningen onderling genetisch meer op elkaar dan andere, en is het ook mogelijk gebleken om genetische groepen van psychiatrische aandoeningen aan te wijzen.
Conclusie	Genetisch onderzoek ontwikkelt zich heel snel en de komende jaren zal steeds meer duidelijk worden over de genetische overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen. De grote belofte en uitdaging is om genetisch onderzoek te integreren met onderzoek van omgevingsfactoren, andere biologische factoren, en gedetailleerde ziektekenmerken.

Uit de klinische praktijk weten we dat sommige psychiatrische aandoeningen onderling grote overeenkomsten hebben wat betreft symptomen en behandeling, terwijl andere aandoeningen onderling juist erg verschillen. De grote vraag is waar de samenhang tussen aandoeningen door bepaald wordt: komt dit door omgevingsfactoren, gedeelde genetische effecten, causale relaties tussen aandoeningen, de aard van de DSM-classificatie? Of een combinatie van deze factoren? Onderzoek naar de genetische overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen kan helpen om (een deel) van deze vragen te beantwoorden.

Na een periode van teleurstellende resultaten is er de laatste jaren veel enthousiasme en optimisme onder genetisch onderzoekers over de geboekte vooruitgang en verworven inzichten. Deze vooruitgang is enerzijds te danken aan de onderzoekscohorten die snel groter zijn geworden met tienduizenden tot honderdduizenden proefpersonen per onderzochte aandoening. Deze enorme groei was en is mogelijk door het steeds goedkoper worden van het meten van genetische informatie en de wereldwijde samenwerking binnen het Psychiatric Genomics Consortium (PGC) van vele onderzoeksgroe-

pen uit Amerika, Australië, Europa, Azië en Afrika. Anderzijds is de vooruitgang ook te danken aan de continue ontwikkeling van nieuwe en steeds elegantere analysemethoden die helpen om de genetische data steeds effectiever te onderzoeken. Met name de opkomst van analysemethoden gebaseerd op *summary statistics* sinds 2015 (Abdellaoui & Verweij 2022) heeft de effectiviteit van het onderzoek enorm vergroot, waardoor het nu bijvoorbeeld mogelijk is om verschillende psychiatrische aandoeningen onderling te vergelijken zonder dat deze in dezelfde onderzoekspopulatie onderzocht zijn (Bulik-Sullivan e.a. 2015).

In dit overzichtsartikel beschrijven we de nieuwste inzichten van onderzoek naar de genetische overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen.

Verschillende aandoeningen, verschillende erfelijkheid

De meest in het oog springende genetische verschillen tussen psychiatrische aandoeningen zijn de verschillen in erfelijkheid (erfelijkheid beschrijft het percentage variatie in risico in een populatie dat toe te schrijven

AUTEURS

Wouter J. Peyrot, psychiater en postdoconderzoeker statistische en psychiatrische genetica, GGZ inGeest, Amsterdam UMC en VU Universiteit.

Michel G. Nivard*, senior onderzoeker statistische genetica, VU Universiteit, Amsterdam.

Christiaan A. de Leeuw*, postdoconderzoeker statistische genetica, VU Universiteit, Amsterdam.

*Beide auteurs droegen evenveel bij.

Correspondentie

Wouter J. Peyrot (w.peyrot@amsterdamumc.nl)

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-2-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):273-277

is aan genetische effecten; zie tabel 1). Zo heeft schizofrenie een erfelijkheid van ~80% gebaseerd op tweelingenstudies en ~24% gebaseerd op daadwerkelijk gemeten genetische varianten. Dit verschil tussen 80% en 24% wordt *missende erfelijkheid* genoemd; zie het overzichtsartikel van Abdellaoui en Verweij (2022) in dit nummer. Voor bijvoorbeeld depressie is dit respectievelijk 35% en 10% (zie figuur 1 van Abdellaoui en Verweij). Dit wil zeggen dat omgevingsfactoren voor het ontstaan van schizofrenie over het algemeen minder impact hebben dan voor het ontstaan van depressie; een gegeven dat velen intuïtief uit de klinische praktijk zullen herkennen.

Overigens is het van belang op te merken dat, ondanks de hoge erfelijkheid, de meeste mensen met schizofrenie geen directe familieleden met schizofrenie zullen hebben. Dit komt doordat het gemiddeld genomen hogere genetische risico weliswaar overerft, maar de meeste familieleden (net) onder de ziektedrempel blijven, terwijl deze ene persoon door pech extra genetisch

of omgevingsrisico heeft waardoor hij of zij net wel de ziektedrempel overschrijdt.

Veel genetische overeenkomsten tussen psychiatrische aandoeningen

Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat de meeste psychiatrische aandoeningen beïnvloed worden door ongeveer tienduizend genetische varianten die alle individueel een heel klein effect hebben (Frei e.a. 2019). De correlatie van de effecten van deze genetische varianten op twee aandoeningen wordt *genetische correlatie* genoemd, een maat voor genetische overeenkomst tussen beide aandoeningen. We geven een overzicht van de genetische correlatie tussen 11 aandoeningen in **figuur 1A** (Grotzinger e.a. 2020). De genetische correlatie tussen schizofrenie en bipolaire stoornis is bijvoorbeeld ongeveer 0,7, terwijl de genetische correlatie tussen obsessieve-compulsieve stoornis (OCD) en ADHD ongeveer -0,16 is. Intuïtief sluiten deze bevindingen aan bij de klinische praktijk: schizofrenie en bipolaire stoornis hebben meer overeenkomsten in symptomen en OCD en ADHD.

Tabel 1. Begrippenlijst

Erfelijkheid

Beschrijft het percentage variatie in risico in een populatie dat toe te schrijven is aan genetische effecten.

Genetische correlatie

De correlatie van genetische effecten op twee aandoeningen wordt genetische correlatie genoemd, en gebruikt als een maat voor genetische overeenkomst tussen beide aandoeningen.

Missende erfelijkheid

Erfelijkheid kan bepaald worden aan de hand van tweelingenstudies (waarin genetische varianten niet gemeten zijn en gebruik wordt gemaakt van de verwachting dat twee-eiige tweelingen 50% van hun DNA delen en een-eiige tweelingen 100% van hun DNA), en aan de hand van daadwerkelijk gemeten genetische varianten (bij proefpersonen die geen familie van elkaar zijn). Het verschil tussen deze twee schattingen van de erfelijkheid wordt missende erfelijkheid genoemd.

Psychiatric Genomics Consortium (PGC)

Consortium waarin onderzoeksgroepen uit de hele wereld samenwerken om genetisch onderzoek naar psychiatrische aandoeningen te doen.

Summary statistics

Dit beschrijft het effectief samenvatten van genetische data. Stel, je hebt een dataset van 1.000.000 genetische varianten en 25.000 proefpersonen met schizofrenie en 25.000 proefpersonen zonder schizofrenie (individual-leveldata), dan kan je dit weergeven als de effecten van de genetische varianten op schizofrenie (summary statistics). In dit voorbeeld, nemen de data van de summary statistics ~50.000 keer minder computergeheugen in beslag dan de individual-leveldata. De meeste nieuwe analysemethoden zijn gebaseerd op summary statistics, waardoor genetisch onderzoek de laatste jaren veel effectiever is geworden.

Verrassend zijn de zeer hoge genetische correlaties tussen posttraumatische stressstoornis (PTSS) en depressie (0,75) en tussen PTSS en ADHD (0,78); aan de ene kant weten we uit de klinische praktijk dat PTSS en depressie vaak samen voorkomen en kunnen we een verband tussen PTSS en risicovol gedrag bij ADHD vermoeden. Aan de andere kant zou dit ook te maken kunnen hebben met selectie van patiënten in de respectievelijke onderzoeken, die soms weinig precies gebeurt (Cai e.a. 2020). Gebrek aan precieze diagnostiek kan ontstaan doordat soms sterk verkorte, door proefpersonen zelf ingevulde vragenlijsten worden gebruikt in plaats van een formele diagnose. Het is een bekende beperking van genetisch onderzoek, en het gevolg van het breed gedragen - en tevens bekritiseerde - idee dat heel grote studies met weinig precieze diagnostiek meer inzichten opleveren dan veel kleinere studies met preciezere diagnostiek. Ondanks de genoemde beperkingen is het duidelijk dat psychiatrische aandoeningen onderling hoge genetische correlaties hebben. Ter vergelijking: de genetische correlatie tussen enkele neurologische aandoeningen zijn veel kleiner (figuur 1B) (Anttila e.a. 2018). Dit betekent dat psychiatrische aandoeningen genetisch gezien onderling meer op elkaar lijken dan neurologische aandoeningen.

De precieze interpretatie van de genetische correlatie is niet eenduidig. Zo kan de gevonden genetische corre-

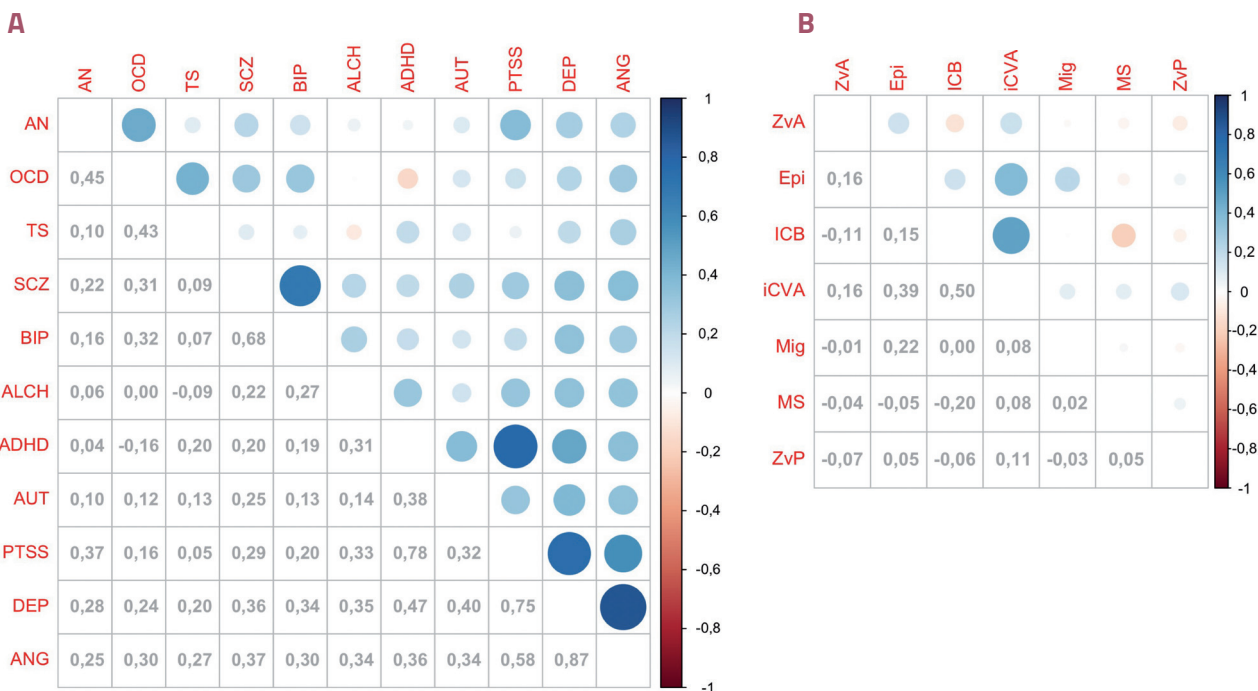
latie verklaard worden doordat: 1. dezelfde genetische varianten die gecorreleerde effecten hebben (pleiotropie); 2. de ene aandoening de andere veroorzaakt in een causale relatie; 3. een derde niet-gemeten eigenschap beide onderzochte aandoeningen veroorzaakt; 4. misclassificatie van proefpersonen is opgetreden (bij iemand is bijvoorbeeld depressie geïdentificeerd, maar deze blijkt later toch een bipolaire stoornis te hebben); 5. er symptoomoverlap bestaat tussen DSM-classificaties (en genen die een effect hebben op deze gedeelde symptomen).

Daarnaast kan het zo zijn dat de effecten van een deel van de genetische varianten een hoge correlatie heeft en een ander deel een veel lagere (of zelfs negatieve) correlatie (Frei e.a. 2019; Werme e.a. 2021). Voor schizofrenie en bipolaire stoornis is bijvoorbeeld gevonden dat ongeveer 6000 genetische varianten effecten hebben op beide aandoeningen met een correlatie van ~0,85, dat ~2000 genetische varianten alleen een effect hebben op schizofrenie, en ~200 alleen op bipolaire stoornis, gezamenlijk resulterend in een genomwijde genetische correlatie van ~0,7 (Frei e.a. 2019).

Vier genetische subgroepen psychiatrische aandoeningen

Een recent ontwikkelde methode, *genomic structural equation modelling* (genomic SEM) (Grotzinger e.a. 2020),

Figuur 1. Schattingen van genetische correlatie (A) tussen psychiatrische aandoeningen (Grotzinger e.a. 2020) en (B) tussen neurologische aandoeningen (Anttila e.a. 2018)



Linksonder de genetische correlatie in cijfers; rechtsboven dezelfde genetische correlatie weergegeven in kleur en formaat van cirkels. AN: anorexia nervosa; OCD: obsessieve-compulsieve stoornis; TS: tourettesyndroom; SCZ: schizofrenie; BIP: bipolaire stoornis; ALCH: problematisch alcoholgebruik; ADHD: aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis; AUT: autisme; PTSS: posttraumatische stressstoornis; DEP: depressieve stoornis; ANG: angststoornissen; ZvA: ziekte van Alzheimer; Epi: epilepsie; ICB: intracerebrale bloeding; iCVA: ischemisch cerebrovasculair accident; Mig: migraine; MS: multiple sclerose; ZvP: ziekte van Parkinson.

heeft het mogelijk gemaakt om genetische effecten tussen meer dan twee aandoeningen tegelijk te vergelijken (veel andere analysemethoden onderzoeken twee aandoeningen per keer). Met genomische SEM onderzoekt men hoeveel genetische subgroepen er zijn (waarbij men veronderstelt dat elke subgroep veroorzaakt wordt door een niet geobserveerde, latente variabele), en welke aandoeningen in deze groepen passen. Deze indeling hangt vanzelfsprekend af van de set van aandoeningen die men onderzoekt, maar er lijkt zich over opeenvolgende studies een consistent patroon af te tekenen (Lee e.a. 2019; Grotzinger e.a. 2020).

Zo werden in het recentste onderzoek van 11 psychiatrische aandoeningen vier genetische subgroepen gevonden (Grotzinger e.a. 2020):

- psychotische aandoeningen (schizofrenie en bipolaire stoornis);
- internaliserende aandoeningen (depressieve en angststoornissen);
- compulsieve aandoeningen (anorexia nervosa, OCD en tourettesyndroom);
- overige aandoeningen (problematisch alcoholgebruik, ADHD, autisme en PTSS).

De eerste drie subgroepen sluiten in grote lijnen aan bij wat klinisch intuïtief verwacht kan worden. Echter, de overige aandoeningen bleken onderling genetisch gezien minder homogeen zijn dan de drie andere groepen, en de auteurs uiten op basis van de genetische analyse twijfels over de validiteit van deze groep.

In het verleden veronderstelde men dat psychiatrische aandoeningen een gemeenschappelijke genetische factor delen voor psychische kwetsbaarheid (een zogeheten *p-factor*). Grotzinger e.a. vonden hier geen aanwijzingen voor: de vier beschreven subgroepen verschillen daarvoor onderling genetisch te veel van elkaar. Dit wordt extra onderbouwd door meer fijnmazige analyses, met genomische SEM waarbij zij genetische varianten vonden die een invloed hebben op de subgroepen, en genetische varianten die de vier subgroepen juist onderling onderscheiden.

Genetische overeenkomsten: causale relatie?

Zoals we al beschreven, kan een genetische correlatie tussen twee aandoeningen (en/of andere factoren) ook komen door een causale relatie (Pingault e.a. 2018). Dit kan getest worden met een methode die *mendeliaanse randomisatie* genoemd wordt; het basisidee hiervan is dat genetische risicovarianten tijdens de mendeliaanse overerving *random* wel of niet worden doorgegeven en zo een natuurlijke gerandomiseerde trial vormen. Anders gezegd: als schizofrenie causaal is voor cannabisgebruik, dan moeten alle genetische varianten die een effect hebben op schizofrenie gemiddeld genomen een proportioneel effect hebben op cannabisgebruik. Onderzoek heeft dit inderdaad gesuggereerd (Pasman e.a. 2018), terwijl een omgekeerde causale relatie niet eenduidig is aangetoond (Johnson e.a. 2021). Choi e.a. (2020) keken op deze manier welke factoren

een causaal effect hebben op het risico op depressie. Hierbij bleek dat gebrek aan vertrouwen in anderen, tijd dat men televisiekeek, en slapen overdag risicoverhogend lijken voor het ontstaan van een depressie. In omgekeerde analyses werd ook gevonden dat depressie de kans op slapen overdag verhoogde, maar voor vertrouwen in anderen en tijd dat men televisiekeek, vonden Choi e.a. geen significante aanwijzingen voor een omgekeerde causale relatie.

Een belangrijke kanttekening is dat mendeliaanse randomisatie op aannames berust die lastig allemaal geverifieerd kunnen worden (de Leeuw e.a. 2022); men kan dus mogelijke causale relaties suggereren, maar nooit met zekerheid vaststellen. Toch lijkt dit een elegante toepassing van genetisch onderzoek, omdat potentieel causale relaties onderzocht kunnen worden die met klinische trials moeizaam of niet te onderzoeken zijn.

Genetische verschillen tussen aandoeningen

Behalve de overeenkomsten is het ook relevant om genetische verschillen tussen psychiatrische aandoeningen te onderzoeken. In de toekomst zouden deze kunnen helpen om de aandoeningen beter te onderscheiden en mogelijk meer aandoening-specifieke behandeling te faciliteren. Een recente methode, *CC-GWAS*, is ontwikkeld om te onderzoeken welke genetische varianten verschillen tussen patiënten met verschillende psychiatrische aandoeningen (Peyrot & Price 2021). Acht psychiatrische aandoeningen werden vergeleken waarbij 196 plekken in het DNA werden gevonden die verschillen tussen deze aandoeningen. Onder andere werd gevonden dat genetische varianten in twee genen uit de *Krüppel-like family of transcription factors* (*KLF6* en *KLF16*) een ander, groter effect hebben op het risico voor schizofrenie dan op dat voor bipolaire stoornis. Van *KLF*-genen is eerder aangetoond dat deze een rol spelen bij neuronale groei en axonregeneratie.

Een andere opmerkelijke bevinding betrof het genetisch verschil tussen patiënten met schizofrenie en patiënten met een bipolaire stoornis. Door de hoge genetische correlatie van $\sim 0,7$ tussen schizofrenie en bipolaire stoornis zou men op voorhand kunnen vermoeden dat dit verschil klein is. Echter, Peyrot en Price vonden dat dit genetische verschil maar iets kleiner is dan het verschil tussen patiënten met schizofrenie (resp. bipolaire stoornis) en proefpersonen zonder psychiatrische klachten, en groter dan bijvoorbeeld het verschil tussen mensen met een depressie en proefpersonen zonder psychiatrische klachten.

Dat het genetische verschil ondanks de hoge genetische correlatie toch zo groot is, komt doordat schizofrenie en bipolaire stoornis beide zeldzame aandoeningen zijn en daarmee ver van het genetische populatiegemiddelde liggen. Dit wil zeggen dat genetische data in de toekomst mogelijk een (bescheiden) bijdrage kunnen gaan leveren aan het onderscheiden van schizofrenie en bipolaire stoornis, ondanks hun hoge onderlinge genetische correlatie.

DISCUSSIE

Wat kan genetisch onderzoek ons leren over de overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen?

Allereerst heeft onderzoek naar erfelijkheid laten zien dat de mate waarin genetische effecten een rol spelen tussen psychiatrische aandoeningen verschilt. Daarnaast heeft onderzoek van de genetische correlatie laten zien dat de genetische effecten voor sommige aandoeningen behoorlijk overeenkomen en voor andere veel minder, maar dat over het algemeen psychiatrische aandoeningen onderling genetisch meer op elkaar lijken dan neurologische aandoeningen.

Door het vergelijken van genetische effecten heeft men met een nieuwe analysemethode vier subgroepen van psychiatrische aandoeningen gevonden (psychotische aandoeningen, internaliserende, compulsieve, en overige aandoeningen). Tevens kan het vergelijken van genetische effecten eveneens een causale relatie suggereren tussen twee aandoeningen (en/of andere factoren).

Tot slot beschreven we dat men met een nieuwe analysemethode, die zich richt op genetische verschillen in plaats van overeenkomsten, 196 plekken in het DNA vond die verschillen tussen acht verschillende psychiatrische aandoeningen.

Beperkingen

We merken op dat genetisch onderzoek een aantal belangrijke beperkingen kent. De diagnostiek gebeurt soms weinig precies om zoveel mogelijk proefpersonen te kunnen onderzoeken, maar dit heeft als belangrijk nadeel dat de genetische bevindingen minder aandoeningsspecifiek kunnen zijn (Cai e.a. 2020). Daarnaast hebben de besproken analysemethoden diverse beperkingen, in het bijzonder bij het onderzoek met mendeliaanse randomisatie naar causale relaties zijn enkele cruciale aannames lastig of niet te verifiëren (de Leeuw e.a. 2022). Desalniettemin zijn de meeste genetische bevindingen van de afgelopen jaren bij onafhankelijke replicatie robuust gebleken, en helpt genetisch onderzoek om de overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen op systematische wijze te onderzoeken.

Verwachtingen

Op basis van de enorme vooruitgang in genetisch onderzoek de afgelopen jaren verwachten wij dat de genetische landkaart van psychiatrische aandoeningen de komende jaren steeds verder ingekleurd zal worden. De algemene verwachting binnen het Psychiatric Genomics Consortium is dat de studiegroottes de komende jaren exponentieel verder zullen toenemen, met 2 tot 4 keer zulke grote studies in 2025 als in 2021. Daarmee is onze verwachting dat genetische onderzoek op den duur klinisch toepasbaar zal zijn, bijvoorbeeld als extra instrument om te differentiëren tussen psychiatrische aandoeningen.

Een belangrijke kanttekening hierbij is wel dat de voorspellende waarde altijd bescheiden zal blijven (omgevingsfactoren spelen immers ook een grote rol) en dat genetica alleen zal kunnen helpen differentiëren tussen diagnoses bij een bescheiden subgroep van onze patiënten.

Uiteindelijk richt genetisch onderzoek zich vanzelfsprekend slechts op een deel van de overeenkomsten en verschillen tussen psychiatrische aandoeningen. Wij denken dat de grote belofte, en enorme uitdaging, is om genetisch onderzoek te integreren met onderzoek van omgevingsfactoren, beeldvorming van de hersenen, andere biologische factoren, en gedetailleerde ziektekenmerken. Het lijkt onontkoombaar dat de huidige classificatie van psychiatrische aandoeningen zal veranderen, en wij hopen dat in toekomstige indelingen van psychiatrische aandoeningen symptomen, omgevingsfactoren, beeldvorming en genetische en andere biologische data geïntegreerd kunnen en zullen worden.

LITERATUUR

- Abdellaoui A, Verweij KJH. Genetica en Psychiatrie. Tijdschr Psychiatr 2022; 63: ###-##.
- Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, e.a. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science 2018; 360: eaap8757.
- Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, e.a. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. Nat Genet 2015; 47: 1236-41.
- Cai N, Revez JA, Adams MJ, e.a. Minimal phenotyping yields genome-wide association signals of low specificity for major depression. Nat Genet 2020; 52: 437-47.
- Choi KW, Stein MB, Nishimi KM, e.a. An exposure-wide and Mendelian randomization approach to identifying modifiable factors for the prevention of depression. Am J Psychiatry 2020; 177: 944-54.
- Frei O, Holland D, Smeland OB, e.a. Bivariate causal mixture model quantifies polygenic overlap between complex traits beyond genetic correlation. Nat Commun 2019; 10: 2417.
- Grotzinger AD, Mallard TT, Akingbuwa WA, e.a. Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic, and molecular genetic levels of analysis [preprint]. medRxiv 2020; 18: 2020.09.22.20196089. Nature Genetics [ter perse].
- Johnson EC, Hatoum AS, Deak JD, e.a. The relationship between cannabis and schizophrenia: a genetically informed perspective. Addiction 2021; 116: 3227-34.
- Lee PH, Anttila V, Won H, e.a. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. Cell 2019; 179: 1469-82.e11.
- Leeuw CA de, Savage JE, Bucur I, e.a. Understanding the assumptions underlying Mendelian randomization. Eur J Hum Genet 2022; doi: 10.1038/s41431-022-01038-5.
- Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z, e.a. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia. Nat Neurosci 2018; 21: 1161-70.
- Peyrot WJ, Price AL. Identifying loci with different allele frequencies among cases of eight psychiatric disorders using CC-GWAS. Nat Genet 2021; 53: 445-54.
- Pingault JB, O'Reilly PF, Schoeler T, e.a. Using genetic data to strengthen causal inference in observational research. Nat Rev Genet 2018; 19: 566-80.
- Werme J, Sluis S van der, Posthuma D, e.a. An integrated framework for local genetic correlation analysis. Nat Genet 2022; 54: 274-82.