

Samenspel tussen genetische achtergrond en omgevingsfactoren in de psychiatrie: stand van zaken en toekomstperspectief

B.P.F. Rutten, S. Guloksuz, M. Boks, J. van Os, J.J. Luykx, R. van Winkel

- Achtergrond** De vigerende hypothese dat etiopathogenese van psychische aandoeningen worden bepaald door het samenspel tussen genetische achtergrond en omgevingsfactoren, alsmede hun interacties, kunnen we steeds beter wetenschappelijk toetsen aan de hand van methodologische, technologische en kennisontwikkelingen.
- Doel** Inzicht geven in en perspectief bieden over enkele belangrijke wetenschappelijke ontwikkelingen en uitdagingen op dit terrein faciliteren.
- Methode** Narratief overzicht van de wetenschappelijke literatuur en formulering van een concept en toekomstperspectief.
- Resultaten** Het overzicht duidt op concrete vooruitgang op de terreinen van de genetische epidemiologie, omgevingsanalyses, gen-omgevingsinteracties en epigenetica in de psychiatrie. Zo hebben recente studies evidentie geleverd voor het bestaan van interacties en correlaties tussen genetische en omgevingsfactoren, en onderlinge afhankelijkheid van risico-beïnvloedende effecten van omgevingsfactoren. Ook heeft men in translationele neurobiologische studies biologische processen geïdentificeerd die de impact van omgevingsinvloeden op individuen mediëren, of hun respons daarop. Deze belangrijke stappen om epidemiologisch onderzoek te vertalen naar toetsbare biologische hypothesen worden gefaciliteerd door nieuwe technieken en de beschikbaarheid van grote en relevante klinische en biologische datasets.
- Conclusie** Wetenschappelijke vooruitgang over het samenspel tussen genetische achtergrond en omgevingsfactoren verrijkt het conceptueel raamwerk van de etiopathogenese van psychische aandoeningen en levert een toekomstperspectief waarin we op een aantal klinisch relevante vragen in het komende decennium waarschijnlijk antwoorden zullen krijgen.

Psychische aandoeningen hebben een complexe etiopathogenese, waarbij de genetische kwetsbaarheid gevormd wordt door een veelvoud van cumulatieve, maar kleine genetische effecten. Daarnaast is een reeks sociale en biologische omgevingsfactoren geïdentificeerd die het risico op psychische aandoeningen beïnvloeden. Genetische en omgevingsfactoren zijn echter niet onafhankelijk van elkaar; ze vormen de schakels van een continue interactie door de levensloop heen. In dit artikel geven wij een korte samenvatting van en perspectief op recente wetenschappelijke ontwikkelingen in het onderzoek naar gen-omgevingsinteracties bij het ontstaan van psychische aandoeningen. In **figuur 1** illustreren we het overkoepelende concept waarbij ontwikkeling van de functies van de hersenen beïnvloed wordt door genetische en omgevingsfactoren, alsmede

hun interacties, waarbij de impact van deze interacties tot uiting kan komen in verschillende fenotypes. We beschrijven eerst de concepten van gen-omgevingsinteracties (GxE) en -correlaties (rGE), gevolgd door recente vernieuwingen in statistische analysetechnieken en de methodologische en technologische ontwikkelingen in moleculair biologisch en neurowetenschappelijk onderzoek. Hiermee kan men een verdiepingsslag maken om bevindingen uit statistisch en epidemiologisch onderzoek te vertalen naar biologische hypothesen die toetsbaar zijn dankzij de beschikbaarheid van grote en relevante biologische datasets. Zo ontstaat een nieuwe golf van neurobiologisch onderzoek. Op basis van deze ontwikkelingen schetsen we een perspectief op de toekomst en formuleren we een aantal grote wetenschappelijke en klinisch relevante vragen die in

AUTEURS

Bart P.F. Rutten, hoogleraar Psychiatrie, vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, MUMC, Maastricht.

Sinan Guloksuz, universitair hoofddocent, psychiater, vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, MUMC, Maastricht.

Marco Boks, psychiater en universitair hoofddocent, afd. Psychiatrie, Hersencentrum UMC Utrecht.

Jim van Os, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie en publieke ggz, divisie Hersenen, UMC Utrecht.

Jurjen J. Luykx, psychiater en onderzoeker, GGNet Geestelijke Gezondheid, Warnsveld, afd. Psychiatrie, Hersencentrum, UMC Utrecht en vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, School for Mental Health and Neuroscience, MUMC, Maastricht.

Ruud van Winkel, hoogleraar Psychiatrie, UPC KU Leuven.

Correspondentie

Prof. dr. Bart P.F. Rutten
(b.rutten@maastrichtuniversity.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-3-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):317-322

het komende decennium waarschijnlijk beantwoordbaar zullen worden.

Gen-omgevingsinteracties en correlaties

Theoretisch kunnen genen en omgeving zich op een aantal verschillende manieren verhouden: het kan gaan om gen-omgevingscorrelatie (rGE), ofwel de genetische invloed op de mate van blootstelling aan omgevingsrisicofactoren. Daarnaast kan het gaan om gen-omgevingsinteractie (GxE), ofwel de genetische invloed op de mate van gevoeligheid voor bepaalde omgevingsrisicofactoren. Met andere woorden: genetische factoren maken een bepaalde groep mensen kwetsbaarder voor de ontwrichtende effecten van bepaalde omgevingsfactoren, of omgekeerd, juist beter bestand tegen deze effecten. Daar waar gen-omgevingsinteractie in essentie een biologisch concept is, is de concrete uitwerking in wetenschappelijk onderzoek vaak statistisch van aard. Daarbij probeert men vast te stellen of genetische factoren het verband tussen omgevingsexposure en uitkomstmaat veranderen. Analyse is gebaseerd op testen van de hypothese van een statistische interactie tussen gen(en) en omgeving.

Historisch gezien werd er gebruikgemaakt van kandidaat-genonderzoek. Hierbij worden één of enkele genetische markers gekozen op basis van een biologisch plausibele hypothese. Er is echter een aantal duidelijke methodologische valkuilen in dit type van onderzoek: 1. de mate van a-prioriwaarschijnlijkheid dat de geselecteerde variant (uit zo'n 30.000 genen en miljoenen varianten) de correcte keuze is, is erg laag, 2. vaak is er onvoldoende controle voor veelvuldige statistische toetsen, 3. er is een reële kans op selectieve rapportage en publicatiebias, en 4. bij replicatiestudies heeft men vaak

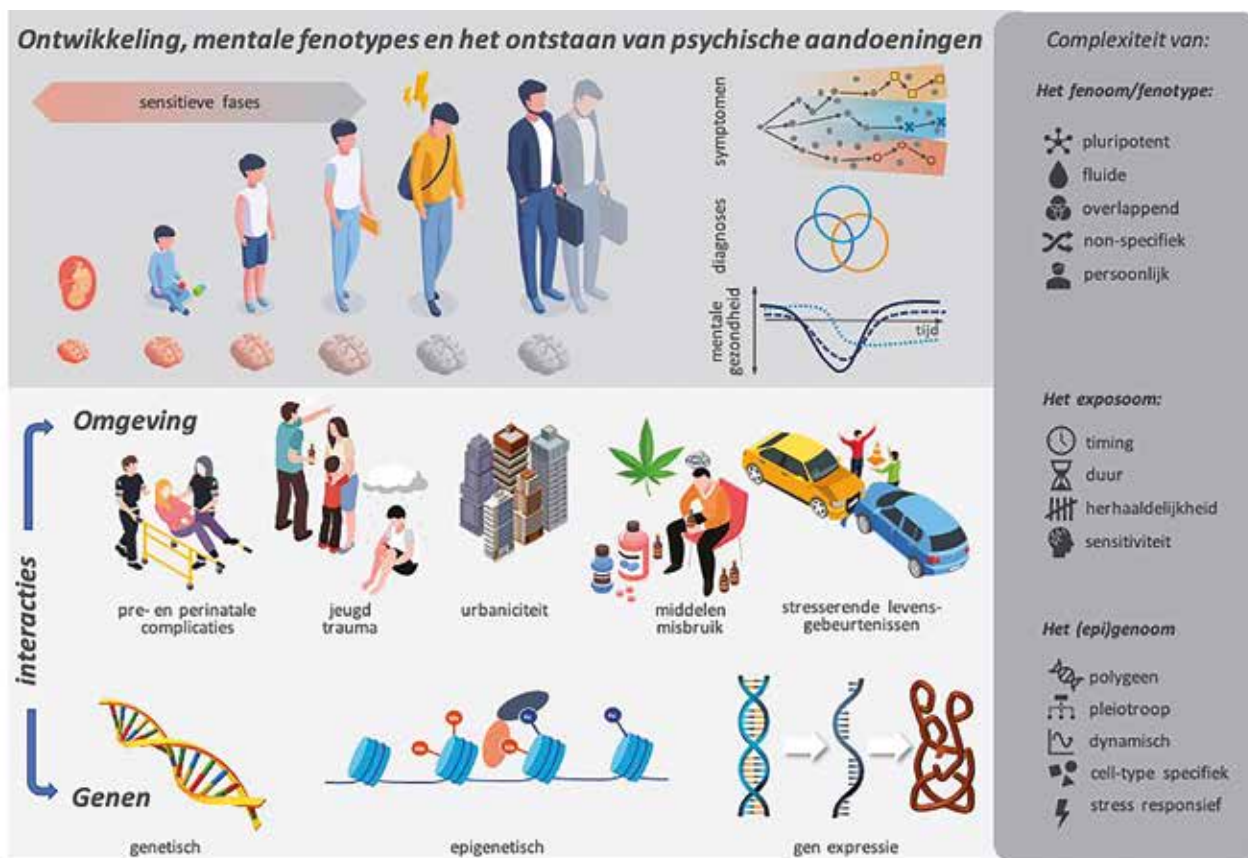
onvoldoende oog voor het exact repliceren van de originele onderzoekshypothese.

Het is dus al enige tijd duidelijk dat vernieuwing binnen het onderzoek naar gen-omgevingsinteractie noodzakelijk was. Bij deze vernieuwing dient men de huidige genoomwijde mogelijkheden en kwaliteitscriteria te gebruiken om de methodologische beperkingen van kandidaat-genonderzoek te omzeilen. Cruciaal hierbij is het gegeven dat de mate van statistische power in genetisch onderzoek sterk samenhangt met de steekproefgrootte, c.q. de grootte van de onderzoekspopulatie. Daarnaast speelt de kwaliteit van de meting van de omgevingscomponent een grote rol. Het onnauwkeurig meten van omgevingsvariabelen om op pragmatische wijze tot een grotere steekproef te komen, biedt dus geen goede oplossing om de statistische power te vergroten. Verder zijn er bovendien vaak meerdere omgevingsfactoren die een rol (kunnen) spelen, die bovendien onderlinge samenhang vertonen (Guloksuz e.a. 2018a; b). Uit het voorgaande blijkt dus dat een genoomwijde interactiestudie in veel gevallen moeilijk realiseerbaar is omdat het accuraat meten van de omgevingsfactor(en) in een steekproef die groot genoeg is, vaak niet haalbaar is.

Nieuwe wetenschappelijke instrumenten voor GxE-onderzoek

Een aanpak die in kleinere steekproeven makkelijker haalbaar is én betrouwbare resultaten geeft, is het combineren van genoomwijde informatie in één samengestelde maat van genetische kwetsbaarheid: polygene risicoscores (PRS). Bij een dergelijke aanpak wordt er per individu een risicoscore berekend waarbij het aantal risicoallelen als het ware 'opgeteld' wordt, rekening houdend met de mate waarin ze samenhangen met het

Figuur 1. Illustratie van het biopsychosociale model van het ontstaan van psychische aandoeningen en de complexiteit van mentale fenotypes, het exposoom, het (epi)genoom en gen-omgevingsinteracties (GxE) in een levenslopperspectief



onderzochte fenotype in genomwijde associatiestudies. De standaard genomwijde associatiestudies dienen bij deze aanpak dus als informatiebron om tot geïndividualiseerde risicoscores te komen.

Het gebruik van dergelijke PRS heeft geleid tot vooruitgang in de methodologie van het wetenschappelijke onderzoek naar de verfijning van de diagnostiek, prognostiek en behandeling van patiënten met psychische aandoeningen (Schijven e.a. 2020). Tevens zijn PRS tezamen met omgevingsfactoren onderzocht op hun relatie met bepaalde psychiatrische fenotypes en stoornissen. Een voorbeeld van een dergelijke techniek is de *genome-wide gene-environment interaction study* (GWEIS). In dergelijke studies kunnen vele genetische varianten in het hele genoom zowel als genen en groepen genen onderzocht worden op mogelijke interactie-effecten met omgevingsfactoren. Een belangrijke beperking is dat er zeer grote studiepopulaties nodig zijn om voldoende statistische power te halen, waardoor zeker niet alle studies tot nu toe succesvol zijn (Werme e.a. 2021).

In een voorbeeld van een studie waarbij zij specifiek naar interacties keken tussen stressvolle levenservaringen en genen vonden Arnau-Soler e.a. (2019) aanwijzingen voor interacties tussen de twee.

Een ander voorbeeld is een recente studie bij mensen met psychotische stoornissen (Guloksuz e.a. 2019).

Hierbij vonden zij dat de associatie tussen de genetische kwetsbaarheid (PRS) met schizofrenie en de associaties tussen de omgevingsfactoren zoals cannabisgebruik en jeugdtrauma met schizofrenie veel sterker werden wanneer de PRS en deze omgevingsfactoren samen in het statistisch model werden meegenomen. Er was namelijk duidelijke evidentie van additieve interactie, d.w.z. dat het gezamenlijke risico van de PRS en deze omgevingsfactoren veel hoger was dan alleen de optelsom van de risico's per factor (Guloksuz e.a. 2019).

In een studie naar depressie als fenotype werd gevonden dat de PRS die rekening houden met dergelijke GxE-interacties beter depressieve klachten in datasets voorspellen (Arnau-Soler e.a. 2019).

Een andere belangrijke vernieuwing in het onderzoek naar GxE is het gebruikmaken van informatie uit het 'exposoom', d.w.z.: het geheel van blootstellingen die een persoon meemaakt in het leven en waarvan bekend is dat deze het risico op een bepaalde aandoening beïnvloeden (Guloksuz e.a. 2018b). Het exposoom kunnen we als de tegenhanger van PRS zien: net zoals PRS een kwantitatieve optelsom is van variatie in gevoeligheids-genen voor een bepaalde aandoening of een bepaalde eigenschap, is ook het exposoom een kwantitatieve optelsom van blootstellingen die het risico op een aandoening of eigenschap verhogen.

Zo is de exposoomscore voor schizofrenie van iemand die vroegkinderlijk trauma heeft meegemaakt en veelvuldig is blootgesteld aan cannabis hoger dan van iemand die nooit verdovende middelen gebruikte, een onbezorgde jeugd heeft gehad en verder niet tot nauwelijks ervaringen heeft gehad die het risico op schizofrenie verhogen (Pries e.a. 2019).

Een recente studie heeft laten zien dat de exposoomscore voor schizofrenie bij patiënten met psychose duidelijk geassocieerd was met dagelijks functioneren, onafhankelijk van hun genetisch profiel (Erzin e.a. 2021). Zo kan de exposoomscore wellicht op een dag gebruikt gaan worden om een betere schatting te geven van iemands prognose, eventueel samen met PRS.

Exposoomscores en PRS kunnen ook binnen dezelfde studie worden onderzocht. Een voorbeeld van een dergelijke studie is die van Pries e.a. (2020), waarin in een Nederlands cohort werd aangetoond dat de berekende schizofrenie-exposoomscores met zowel slechtere geestelijke als lichamelijke gezondheid waren geassocieerd, terwijl de schizofrenie-PRS (alleen) met slechtere geestelijke gezondheid was geassocieerd.

Onderzoek naar interacties tussen PRS en exposoomscores staat nog in de kinderschoenen, en wellicht gaan we in de komende jaren meer voorbeelden zien van dergelijke studies.

Het is bovendien mogelijk om genetische data te gebruiken om meer te weten te komen over welke risicofactoren een oorzakelijke rol spelen. De statistische methode die hiervoor het meest gebruikt wordt, is mendeliaanse randomisatie (MR). Het basisprincipe daarvan is als volgt: als een genetische locus met risicofactor A is geassocieerd, vormt dat een harde, niet veranderlijke maat om de associatie met ziekte X te onderzoeken. Indien deze locus voor risicofactor A het risico op ziekte X vergroot, is het, gezien de onveranderlijkheid van genetica, waarschijnlijk dat dit locus een causale rol speelt in het vergroten van het risico op ziekte X.

Een elegant voorbeeld van een toepassing van deze methode is een exposure-wide genetische studie naar risicofactoren voor depressie: in een exposure-wide MR-studie bleek dat van alle risicofactoren voor depressie alleen bepaalde factoren, zoals vertrouwen in anderen, waarschijnlijk een *causale* rol spelen in het vergroten van het risico op depressie (Choi e.a. 2020).

Aldus bieden GWEIS, exposoomscores, PRS en MR waardevolle mogelijkheden om risicofactoren en mogelijk risicovolle GxE-interacties voor psychiatrische aandoeningen beter te gaan bestuderen, met tevens meer aandacht voor causaliteit.

Zo kan duidelijk worden of interacties tussen genen en omgeving inderdaad bestaan, en of deze interacties mogelijk een causale relatie hebben met de psychische aandoening. Om daadwerkelijk richting causaliteit en identificatie van mediërende biologische processen te komen, is echter meer nodig en dient men de epidemiologische bevindingen te vertalen naar toetsbare (neurobiologische) hypothesen. Daarbij dient men optimaal

gebruik te maken van de nieuwe perspectieven en mogelijkheden in de biologische neurowetenschappen.

Nieuwe perspectieven vanuit de biologische neurowetenschappen

Genetisch onderzoek heeft dus niet alleen geleid tot een herwaardering van de relatie met de omgeving en tot het ontwikkelen van nieuwe methoden die inzicht geven in de etiologie van psychiatrische aandoeningen, er is op basis van het onderzoek tot heden ook een aantal moleculaire methoden tot wasdom gekomen. We beschrijven moleculaire studies van genetische varianten in laboratoriumstudies, zoals in-vitrostudies ('in glas', celkweek) en epigenetische studies.

Moleculaire studies van genetische varianten

De monumentale inspanningen voor GWAS'en hebben geleid tot bewijs voor de betrokkenheid van een groot aantal genetische varianten bij psychiatrische aandoeningen. Een voor de hand liggende manier om deze informatie te gebruiken voor verder onderzoek zijn diermodellen (zoals muizen) en cellulaire modellen (zoals menselijke hippocampuscellen).

De globale aanpak van dergelijke cellulaire studies is te bestuderen hoe deze genetische varianten de werking van een groep cellen beïnvloeden. Met zogenoemde CRISPR-CAS-technieken kunnen onderzoekers precies de genetische variatie aanbrenge die bij psychiatrische aandoeningen een rol speelt en in de cel onderzoeken hoe de functie is aangetast.

Ook kan men met een dergelijk celmodel onderzoeken of er relevante omgevingsinvloeden zijn, door bijvoorbeeld de cellen aan stresshormonen (bijv. cortisol) bloot te stellen en te onderzoeken hoe de respons van de cellen op cortisol samenhangt met de genetische achtergrond. Aansprekend is hierbij dat door het gebruik van stamceltechnologie, het in principe mogelijk is de reactie in vitro te vergelijken met de reactie in vivo bij hetzelfde individu.

Een logische vervolgstap is dan om te onderzoeken of er moleculen zijn, bijv. in voedingsbestanddelen of (te ontwikkelen) farmaca, die deze functie beïnvloeden. Dit kan van belang zijn voor ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen alsook voor precisiepsychiatrie. Er is daarmee een hele stroom van onderzoek op gang gekomen waarbij men actief bevindingen uit de genetica probeert te vertalen naar klinisch relevante biologische processen.

Het Nederlandse Brainscapes consortium heeft bijv. de doelstelling om de huidige genetische bevindingen binnen 5-10 jaar te vertalen naar de identificatie van de relevante biologische processen en de betrokken celtypen in de hersenen (<https://brainscapes.nl/consortium/>) en vergelijkbare internationale consortia brengen de biologische veranderingen van de vroege ontwikkeling van de humane hersenen steeds beter in kaart (zie bijv. de Brainspan-dataset www.brainspan.org en datasets van het PsychENCODE consortium: <https://psychencode.synapse.org/>).

Studies naar de regulatie van expressie van genetisch materiaal

Het feit dat veel psychiatrische genetische varianten gevonden zijn in niet-coderende delen van het DNA heeft bijgedragen aan een herwaardering van het belang van de regulatie van expressie van het genetische materiaal. Het blijkt dat dergelijke genetische variatie vaak een rol speelt in het stimuleren of afremmen van expressie van niet één, maar meerdere (vaak tientallen) genen.

Eén van de manieren waarop dat gebeurt, is door variatie in micro-RNA's waarvan de betrokkenheid met psychiatrische problemen ook steeds duidelijker wordt. Door te onderzoeken hoe de expressie van genen gereguleerd is, wordt steeds duidelijker hoe omgevingsfactoren, andere biologische processen en genetische variatie met elkaar samenhangen. Een aansprekende studie is het werk van Gandal e.a. (2018), die informatie over de expressie van de genen en de genetische achtergrond combineerden om de celtypen die relevant lijken te zijn voor psychiatrische aandoeningen te identificeren.

Epigenetica

Een bijzondere vorm van het bestuderen van transcriptie (d.w.z. aflezen van het DNA) is het onderzoek naar de mechanismen die transcriptie besturen ('epi': 'op' of 'boven' genetica). Dit is een complex proces met meer dan honderd moleculaire en biochemische mechanismen waaronder histonveranderingen en DNA-methylatie. DNA-methylatie krijgt veel aandacht omdat het relatief stabiel is en eenvoudig te meten met moderne arrays.

Nederlandse onderzoekers hebben bijv. aangetoond dat DNA-methylatie beïnvloed wordt door omgevingsfactoren zoals psychotrauma en samenhangt met het krijgen en herstellen van een posttraumatische stressstoornis (Houtepen e.a. 2016; Rutten e.a. 2018; Vinkers e.a. 2021). Een interessante vorm van epigenetische studies is de ontwikkeling van 'klokken' op basis van DNA-methylatiemetingen die een kwantificeerbare, moleculaire index van biologische veroudering geven. Deze 'klokken' hangen samen met bijvoorbeeld de diagnose schizofrenie en gebruik van clozapine (Higgins-Chen e.a. 2020). Aldus bieden deze ontwikkelingen nieuwe instrumenten om de impact van de omgeving op de expressie van genen en van veroudering op het genetisch materiaal te meten.

Toekomstperspectief

Naast ontwikkelingen in het meten en analyseren van genetische en omgevingsfactoren is er ook een belangrijke ontwikkeling geweest in de conceptualisatie en metingen(en) van het complexe fenotype van (klinische) expressie van psychiatrische symptomen (zie ook [figuur 1](#)). Hierbij heeft het bredere wetenschappelijk onderzoek binnen ons vakgebied zich krachtig ontwikkeld: vanuit crosssectionele patiënt-controlestudies met een focus op met name de aan/afwezigheid van een

bepaalde (genetische) eigenschap bij mensen met een diagnose van een bepaalde 'stoornis' naar longitudinale studies gericht op fenotypische metingen van kwantitatieve expressie van symptomen in dimensionele zin. Daarbij overlappen de symptoom dimensies elkaar (ten dele) en meet men veranderingen van de fenotypes over de tijd.

Gezien deze ontwikkelingen worden de huidige en toekomstige pijlen van onderzoek naar gen-omgevingsinteractie gericht op het identificeren van GxE van longitudinale veranderingen in transsyndromale fenotypes, d.w.z. fenotypes (zoals kwantitatieve variatie in de sociaal cognitieve capaciteit) die bij meerdere psychiatrische syndromen voorkomen. Mede dank zij de recente ontwikkelingen in het wetenschappelijke veld van GxE-onderzoek, de beschikbaarheid van goede, longitudinale populatiestudies (Golding e.a. 2001; Trouton e.a. 2002; Connelly & Platt 2014; Koopman-Verhoeff e.a. 2021) en een ware revolutie aan beschikbare neurobiologische kennis kunnen we in de nabije toekomst aan de slag om concrete antwoorden te vinden op de volgende fundamentele vragen:

- Kunnen we op betrouwbare wijze longitudinale trajecten van geestelijke gezondheid en ziekte over de tijd, bijv. bij jongeren, karakteriseren?
- Kunnen we exposoomscores (omgevingscores) gebruiken om gepersonaliseerde trajecten van psychiatrische stoornissen te voorspellen?
- Hoe bepalen interacties tussen genetische achtergrond en omgevingsfactoren deze trajecten?
- Wat zijn de fundamentele moleculaire mechanismen die veranderingen in genexpressie in de zich ontwikkelende menselijke hersenen reguleren en hoe treden deze veranderingen op in de vroege postnatale ontwikkeling?
- Wat is de genetische achtergrond van transsyndromale mentale fenotypes in de psychiatrie? Hoe is deze genetische achtergrond gekoppeld aan (epi)genetische regulatie van genexpressie in de zich ontwikkelende menselijke hersenen?
- Kunnen we de exacte genetische loci identificeren die verantwoordelijk zijn voor deze veranderingen? In welke celtypen van de hersenen hebben ze invloed en wanneer tijdens de ontwikkeling? En hoe zijn ze gekoppeld aan blootstelling aan omgevingsstressoren?
- Kunnen we een (gecombineerde) set van biologische (genetische), omgevings- en psychologische markers vaststellen die het traject van de geestelijke gezondheid van een persoon over de tijd zullen voorspellen, bij voorkeur voordat de eerste klinische uiting van symptomen en sociale disfunctie zullen optreden, zodat betrokkene deze markers kan (laten) bepalen? Daarmee zou hij of zij in staat worden gesteld om zelf keuzes te maken hoe ermee om te gaan en wel of geen hulp te zoeken.

Besluit

De opgedane fundamentele kennis zal enerzijds ons basisbegrip van de ontwikkeling van de hersenen in relatie tot dysregulatie van mentale functies vergroten. Daarnaast zal deze het mogelijk maken om biologische *targets* te identificeren en om ontwikkelings- en biologisch informatieve genetische scores te genereren die transsyndromale fenotypes van geestelijke gezondheid (en veranderingen daarin over de tijd) voorspellen. Wij hopen dat hiermee een paradigmaverschuiving voor de psychiatrische nosologie wordt ingeluid, waarin we het samenspel tussen genen en omgeving daadwerkelijk kunnen identificeren en meten, en het steeds beter op integrale wijze vanuit sociale, psychologische en biologische aspecten kunnen interpreteren. We hopen dat dit ten goede zal komen aan het begrip van de persoonlijke levensgeschiedenis en van het lijden van patiënten en aan destigmatisering van psychische aandoeningen. Verder hopen we dat deze kennis op termijn kan worden gebruikt voor vroegdetectie van personen met een hoog risico voor psychische decompensatie, en voor gepersonaliseerde predictie, preventie en interventies in de psychiatrische praktijk.

LITERATUUR

- Arnau-Soler A, Macdonald-Dunlop E, Adams MJ, e.a. Genome-wide by environment interaction studies of depressive symptoms and psychosocial stress in UK Biobank and Generation Scotland. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 14.
- 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.
- Connelly R, Platt L. Cohort profile: UK Millennium Cohort Study (MCS). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 1719-25.
- Erzin G, Pries LK, van Os J, e.a. Examining the association between exposome score for schizophrenia and functioning in schizophrenia, siblings, and healthy controls: Results from the EUGEI study. *Eur Psychiatry* 2021; 64: e25.
- Gandal MJ, Haney JR, Parikhshak NN, e.a. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* 2018; 359: 693-7.
- Golding J, Pembrey M, Jones R. ALSPAC - the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 74-87.
- Guloksuz S, Pries LK, Delespaul P, e.a. Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: Results from the EUGEI study. *World Psychiatry* 2019; 18: 173-82.
- Guloksuz S, Rutten BP, Pries L-K, e.a. The complexities of evaluating the exposome in psychiatry: A data-driven illustration of challenges and some propositions for amendments. *Schizophr Bull* 2018a; 44: 1175-9.
- Guloksuz S, van Os J, Rutten BP. The exposome paradigm and the complexities of environmental research in psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2018b; 75: 985-6.
- Higgins-Chen AT, Boks MP, Vinkers CH, e.a. Schizophrenia and epigenetic aging biomarkers: Increased mortality, reduced cancer risk, and unique clozapine effects. *Biol Psychiatry* 2020; 88: 224-35.
- Houtepen LC, Vinkers CH, Carrillo-Roa T, e.a. Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nat Commun* 2016; 7: 10967.
- Koopman-Verhoeff M, Jansen P, Boomsma D, e.a. Risicofactoren voor psychische problemen en mogelijke interventies in de jonge jaren: Nederlands cohortonderzoek. *Tijdschr Psychiatr* 2021; 63: 107-10.
- Pries L-K, Lage-Castellanos A, Delespaul P, e.a. Estimating exposome score for schizophrenia using predictive modeling approach in two independent samples: The results from the EUGEI study. *Schizophr Bull* 2019; 45: 960-5.
- Rutten BPF, Vermetten E, Vinkers CH, e.a. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1145-56.
- Schijven D, Veldink JH, Luykx JJ. Genetic cross-disorder analysis in psychiatry: From methodology to clinical utility. *Br J Psychiatry* 2020; 216: 246-9.
- Trouton A, Spinath FM, Plomin R. Twins early development study (TEDS): A multivariate, longitudinal genetic investigation of language, cognition and behavior problems in childhood. *Twin Res* 2002; 5: 444-8.
- Vinkers CH, Geuze E, van Rooij SJH, e.a. Successful treatment of post-traumatic stress disorder reverses DNA methylation marks. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 1264-71.
- Werme J, van der Sluis S, Posthuma D, e.a. Genome-wide gene-environment interactions in neuroticism: An exploratory study across 25 environments. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 180.

SUMMARY

Interplay between genetic background and environmental factors in psychiatry: current situation and future prospects

B.P.F. Rutten, S. Guloksuz, M. Boks, J. van Os, J.J. Luykx, R. van Winkel

- Background** The hypothesis that etiopathogeneses of psychiatric disorders are determined by interplay between genetic background and environmental factors, as well their interactions can increasingly be put to direct scientific test, based on a wave of methodological, technological and knowledge developments.
- Aim** To provide insight into and to provide perspective on some important scientific developments and facilitate challenges in this area.
- Method** Narrative overview of the scientific literature and formulation of a concept and future perspective.
- Results** The overview points to concrete progress in the fields of genetic epidemiology, environmental analyses, gene-environment interactions and epigenetics in psychiatry. For example, recent studies have provided evidence for the existence of interactions and correlations between genetic and environmental factors, interdependence of risk-influencing effects of environmental factors, and translational neurobiological studies have identified biological processes that influence the impact of (or the response to) environmental influences on individuals mediate. These important steps to translate epidemiological research into testable biological hypotheses are facilitated by new techniques and the availability of large and relevant clinical and biological datasets.
- Conclusion** Scientific progress on the interplay between genetic background and environmental factors enriches the conceptual framework of the etiopathogenesis of mental disorders and provides a future perspective in which we are likely to receive answers to a number of clinically relevant questions in the coming decade.