

# De geschiedenis van de (psychiatrische) genetica: ontdekken, lezen en schrijven van DNA

E. Van Assche, J.J. Luykx

- Achtergrond** Het debat rond het belang van genetica in psychiatrie blijft een alomtegenwoordig thema. De resultaten van het onderzoek naar kandidaat-genen bij psychiatrische stoornissen (vóór 2007) waren teleurstellend. Sindsdien vond echter een enorme versnelling plaats in het begrijpen van de structuur van psychiatrische genetica, waarbij toenemend 'common' varianten (vaak voorkomend met een klein effect) en 'rare variants' (erg zeldzame varianten met een groot effect) met psychiatrische stoornissen en kwetsbaarheid in verband gebracht werden.
- Doel** Beschrijven van de geschiedenis van de algemene genetica en hoe die de voorzet gaf voor de geschiedenis van de psychiatrische genetica.
- Methode** Literatuuronderzoek.
- Resultaten** De 'anatomische' en 'fysiologische' fase hebben beide bijgedragen tot de huidige inzichten in de psychiatrische genetica. We gaan in op de belangrijkste bevindingen bij de ontdekking van DNA, maar ook hoe DNA gelezen en geschreven wordt. We zoomen in op de belangrijkste mijlpalen van de psychiatrische genetica en bieden een toekomstperspectief: een pleidooi voor de 'klinische fase' van de genetica, waartoe de recent gewonnen inzichten hopelijk kunnen bijdragen.
- Conclusie** Het onderzoek met focus op polygene risicoscores kan de komende jaren een vertaling vinden naar de klinische praktijk en we verwachten meer aandacht voor de vraag hoe genetische varianten psychiatrische aandoeningen veroorzaken. We zien de toekomstige ontwikkelingen met enig optimisme tegemoet.

De rol van genetica in de psychiatrie is vaak onderwerp van discussie. De zoektocht naar kandidaat-genen voor specifieke psychiatrische stoornissen in de decennia vóór 2007 leidde tot teleurstellende en weinig consistente resultaten. Dit manco zette lange tijd de toon voor de psychiatrische genetica. In 2007 werd het echter mogelijk op grote schaal met één techniek, en daardoor hogere efficiëntie, delen DNA van een persoon af te lezen. Dit luidde een nieuwe belangrijke fase voor de psychiatrische genetica in, waarover later meer.

## Algemene en psychiatrische genetica

De geschiedenis van de algemene genetica kunnen we grofweg opdelen in een anatomische fase tot ongeveer de jaren 50 van de vorige eeuw en een fysiologische fase vanaf 1954. De genetische 'anatomie' ontdekten wat DNA en genen *zijn*, terwijl de fysiologen zich bezighielden met hoe DNA en genen *werken*. In deze bijdrage geven we hiervan een kort overzicht aan de hand de belangrijkste mijlpalen.

De geschiedenis van de *algemene* genetica is verweven met de geschiedenis van psychiatrie. Deze kent ethische dilemma's die we, zeker retrospectief bekeken, als huisveringwekkend kunnen zien. Denk bijvoorbeeld aan het thema eugenetica bij psychiatrische aandoeningen. Steriliseren onder het mom van maatschappijverbetering vond plaats in de Verenigde Staten tot in de jaren twintig van de vorige eeuw, terwijl in nazi-Duitsland tot in de jaren veertig mensen met psychiatrische aandoeningen onder de vlag van dezelfde eugenetische principes massaal werden vermoord. In Zweden bleef gedwongen sterilisatie mogelijk tot 1976 (Hyatt 1997).

Ook vandaag zijn er complexe ethische dilemma's over de toepassingen van de basisprincipes van genetica in psychiatrie: willen we ernaar streven om erfelijk materiaal zodanig te kunnen veranderen dat straks menselijk gedrag en eventuele psychiatrische aandoeningen grotendeels te controleren zijn? Waar ligt de grens? Wat betekent dat voor de identiteit van de mens? Kan dat ter voorkoming van gevaar ook verplicht worden? Om der-

## AUTEURS

**Evelien Van Assche**, psychiater en onderzoeker, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Psychische Gesundheit, Münster.

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

### Correspondentie

Evelien Van Assche (evelien.vanassche@uni-muenster.de).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-2-2022.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):256-259

gelijke thema's te kunnen doorgronden, is inzicht nodig in de kennis die de algemene genetica voor de psychiatrie vanaf de jaren negentig heeft opgeleverd.

### 1866-1953: de anatomische fase van de algemene genetica

Zonder het zich te realiseren legde pionier Mendel in 1866 de basis voor de 'anatomische' fase van de algemene genetica. Dankzij zijn baanbrekende onderzoek aan erwten ontwikkelde hij de essentiële concepten van de erfelijkheidsleer, zoals dominante en recessieve overerving en het onderscheid tussen het genotype (het erfelijk materiaal) en het fenotype (eigenschappen). Vóór Mendels ontdekkingen dacht men dat overerving gebeurde door vermenging van lichaamssappen. Wetenschappers waren zo jarenlang op zoek naar de homunculus ('de kleine mens') in spermatozoiden; sommigen meenden deze zelfs te kunnen observeren. Mendel postuleerde echter op basis van zijn experimenten dat onderscheiden kenmerken werden overgeërfd van generatie op generatie, bij erwten, maar ook bij mensen. Wilhelm Johannsen was de eerste die het concept 'gen' introduceerde (1909), het woord afgeleid van het Griekse genos ('afkomst'). Het zou echter nog tot in de jaren twintig duren voordat DNA werd ontdekt. Het concept 'gen' ging dus vooraf aan de empirische ontdekking van wat we nu onder die naam verstaan, namelijk de functionele eenheid van overerving op een stuk DNA. Het begrip 'mutatie' werd aangereikt door de Nederlander Hugo de Vries (1901), die een verklaring zocht voor de verschillen die bij overerving van generatie tot generatie kunnen optreden. Daarna werd in verschillende stappen in het begin van de twintigste eeuw ontdekt dat chromosomen, in feite opgerolde DNA-strengen, de dragers van genen moeten zijn. Eerder was het Galton (1874) die naar aanleiding van de eerste tweelingonderzoeken op het samenspel tussen genen en omgeving wees in zijn 'nature vs. nurture'-dialectiek. Zo kon het

ontstaan van psychiatrische aandoeningen in de volgende formule verpakt en samengevat worden:

Genotype + unieke omgeving + gedeelde omgeving + triggers + toeval + ? = fenotype  
(waarin ? staat voor nog onbekende factoren).

### Overerven van eigenschappen

Ook de ontdekking van Morgan dat oogkleur in fruitvliegen geslachtsgebonden is (1910), was belangrijk voor de ontwikkeling van verdere concepten over het overerven van eigenschappen. Aanvullend toonde Griffith in 1928 aan dat bacteriën erfelijk materiaal kunnen vermengen om nieuwe, dodelijkere stammen te vormen ('transformatie').

Later ontdekte Muller dat het ontstaan van mutaties kon worden versneld met röntgenstraling (1927). In 1944 deed Avery verslag van zijn hypothese dat DNA de drager van genetisch materiaal moest zijn, omdat in tegenstelling tot bijv. eiwitten DNA hitteresistent bleek: bacteriën waren ondanks blootstelling aan hoge temperaturen nog steeds in staat tot transformatie bij intact DNA, terwijl proteïnen al lang gedegeneerd waren. Voordien vermoedde men lange tijd dat eiwitten genen bevatten en dacht men dat DNA een te simpel molecuul was om genetisch materiaal te kunnen dragen. Daarin schuilt de paradox van DNA: een zeer simpele vierletterige code, maar zeer complex in haar opbouw door de oneindige variaties die mogelijk zijn.

Hoewel er nog vele boeiende stappen te noemen zijn in de geschiedenis van de genetica, markeert de ontdekking van de dubbelehelixstructuur van DNA en van basenparen door James Watson, Francis Crick en Rosalind Franklin (de laatste postuum in ere hersteld) in 1953 een zeer belangrijk moment in de geschiedenis voor het begrijpen van de genetica.

Dankzij deze inzichten maakte de anatomische fase plaats voor de fysiologische fase met het *lezen* en het

schrijven van DNA, ofwel sequenzen (elke base aflezen) en klonen (het ongeslachtelijk produceren van genen).

### 1954-heden: de fysiologische fase

Wellicht de eerste grote ontdekking op vlak van lezen van DNA met concrete relevantie voor de psychiatrie betrof de befaamde DISC1-studie (DISC1: *disrupted-in-schizophrenia 1*; St Clair e.a. 1990): in een grote Schotse familie bleek deze translocatie samen met psychiatrische aandoeningen (schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie) overgeërfd te worden ('cosegregatie'). Ook de ontdekking van het gen voor de ziekte van Huntington in 1993 (Gusella e.a. 1993) was voor de psychiatrie belangrijk.

Deze laatste ontdekking was o.a. te danken aan de eerdere experimenten van Morgan, waarmee 'linkagetechnieken' werden mogelijk gemaakt. Bij linkageonderzoek wordt gekeken welke genetische variant over generaties heen telkens samen met een specifiek klinisch kenmerk of specifiek ziektebeeld voorkomt. Zo kan de rol van het gen of de variant afgeleid worden uit het geobserveerde overervingspatroon.

Ander linkageonderzoek in de psychiatrie bleek later minder makkelijk te generaliseren, onder andere omdat bepaalde mutaties slechts in enkele families bleken voor te komen, zoals de genoemde DISC1-translocatie. Een essentieel inzicht dat dankzij deze DISC1-studie werd verkregen is echter dat eenzelfde genetische verandering in zeer verschillende psychiatrische fenotypes kan resulteren, ook wel pleiotropie genoemd.

### Het genoom in kaart gebracht

Voor genetisch wetenschappelijk onderzoek is altijd zeer veel erkenning geweest. Zo zijn voor ontdekkingen die te maken hadden met DNA minstens 12 Nobelprijzen aan meer dan dubbel zo veel wetenschappers uitgereikt, de laatste in 2020 voor het CRISPR-Cas-principe (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), dat als 'DNA-schaar' gezien kan worden.

Een van de prominentste Nobelprijzen voor het veld genetica werd in 1980 aan Sanger uitgereikt voor ontdekkingen die aan de basis stonden van het letter voor letter uitlezen van de DNA-sequentie, een techniek die 'sequenzen volgens Sanger' zou gaan heten. Dit gaat om het lezen van de 'hardware': de A's, C's, T's en G's die we in de biologielees hebben leren kennen, het menselijke 'boek'. Hiermee ontstonden ook de technische mogelijkheden om verschillende varianten tegelijkertijd te onderzoeken. Op deze wijze kon uiteindelijk in 2001 het hele genoom in kaart gebracht worden (Lander e.a. 2001; Venter e.a. 2001).

De eerste genomwijde associatiestudie (GWAS) waarbij het mogelijk werd efficiënt en op grote schaal genetische data te verkrijgen, dateert van 2007 (Wellcome Trust Case Control Consortium 2007) en werd erg snel populair (McCarthy e.a. 2008). Met deze techniek worden de meest variabele delen van het genoom in één analyse en in korte tijd in kaart gebracht. Hierdoor

konden de varianten die mogelijk met ziekte te maken hebben opeens snel gelezen worden. In deze eerste GWAS-studie uit 2007 combineerde men verschillende fenotypes; hoewel toen geen genetische associaties met de bipolaire stoornis werden gevonden, werd de genetica van psychiatrische aandoeningen duidelijk op de kaart gezet door in dezelfde publicatie de bipolaire stoornis naast allerlei andere aandoeningen in de geneeskunde te zetten.

De mogelijkheid van de GWAS bracht de psychiatrische genetica in een stroomversnelling. Deze zette de deur open voor een paradigmaverschuiving binnen de (psychiatrische) genetica (Sullivan e.a. 2012; Smoller 2016): in plaats van 1 oorzakelijk gen te zoeken, kon men aantonen dat verschillende genetische varianten tezamen risico's op psychiatrische aandoeningen verhogen. Van de toepassingen van GWAS die sindsdien de meeste invloed hebben gehad, zijn polygene risicoscores (PRS'en) noemenswaardig (Purcell e.a. 2009). Een PRS is te begrijpen als de som van de genetische varianten die deels het risico op een bepaalde aandoening of eigenschap voor het individu bepalen (zie ook de artikelen van Zinkstok e.a. en Rutten e.a. in dit themanummer). De studie van Purcell e.a. (2009) kunnen we zien als 'proof of concept' voor de complex-genetische structuur van psychiatrische stoornissen. Bij 'complexe' aandoeningen is de onderliggende aanname dat het risico verspreid ligt over het genoom. Purcell e.a. lieten zien hoe de voorspelling van ziekte verbeterd kan worden als men rekening houdt met deze polygene determinanten van ziekte. De achilleshiel van deze redenering is dat vele varianten een klein effect hebben, waardoor reuzensteekproeven nodig zijn om ze te identificeren. Initiatieven zoals het Psychiatric Genomics Consortium (PGC) bundelen daarom hun krachten om grote steekproeven te verzamelen (Corvin & Sullivan 2016).

### Blik op de toekomst: de klinische fase van de psychiatrische genetica?

De vorige fase, van 1954 tot heden, noemden we bewust het begin van de geschiedenis van de psychiatrische genetica. Het wezenlijke nut van de psychiatrische genetica lijkt immers nog altijd te ontbreken: wat hebben we aan deze genetische bevindingen voor de klinische praktijk?

De huidige ontwikkelingen doen vermoeden dat we de komende jaren dankzij een nieuwe generatie sequencingtechnieken (*next-generation sequencing*; NGS) veel meer over de genetica van psychiatrische aandoeningen en het samenspel van de vele 'polygene' varianten kunnen leren, maar ook over de betrokkenheid van zeldzame genetische varianten.

Het voert te ver hier op alle nieuwe technieken in te gaan, maar toch even kort een blik vooruit: parallel aan de ontwikkeling van NGS, stuwden tal van andere benaderingen in het bredere veld van genetica de kennis van psychiatrische genetica met wezenlijke ontdekkingen voort. Het blijkt dat niet enkel DNA en de vele varian-

ten van de polygene context een rol spelen. Ook hoe DNA gelezen wordt, wint toenemend aan belang, onder andere dankzij epigenetische (Petronis & Labrie 2019) en chromatine-interactiestudies (Won e.a. 2016). Wat deze inzichten betreft, is de psychiatrische genetica nog erg jong. Ook het onderzoek met focus op de PRS kan de komende jaren een vertaling vinden naar de klinische praktijk. Het is een risicomaat die langzaam maar zeker haar toegevoegde waarde toont in het stellen van prognoses, diagnostiek (Schijven e.a. 2019, 2020; Eeltink e.a. 2021) en het streven naar gepersonaliseerde behandelingen van psychiatrische aandoeningen, zoals de vraag wie al dan niet van een augmentatie met lithium zou kunnen profiteren (Schubert e.a. 2021). Ook verwachten we dat projecten gericht op het vertalen van genetische bevindingen naar onderliggende mechanismen de komende jaren aandacht zullen besteden aan de 'hoe-vraag': hoe veroorzaken genetische varianten psychiatrische aandoeningen? Om de brug te maken naar de eerste zinnen van deze bijdrage: de auteurs (uiteraard 'believers') zien de toekomstige ontwikkelingen met enig optimisme tegemoet en hopen dat ook 'non-believers' gaandeweg optimistischer gestemd kunnen worden.

## LITERATUUR

- Corvin A, Sullivan PF. What next in schizophrenia genetics for the psychiatric genomics consortium? *Schizophr Bull* 2016; 42: 538-41.
- Eeltink E, van der Horst MZ, Zinkstok JR, e.a. Polygenic risk scores for genetic counseling in psychiatry: Lessons learned from other fields of medicine. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 121: 119-27.
- Gusella JF, MacDonald ME, Ambrose CM, e.a. Molecular genetics of Huntington's Disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 1157-63.
- Hyatt S. A shared history of shame: Sweden's four-decade policy of forced sterilization and the eugenics movement in the United States. *Ind Int Comp Law Rev* 1997; 8: 475-503.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, e.a. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
- McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, e.a. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 356-69.
- Petronis A, Labrie V. The crossroads of psychiatric epigenomics. *World Psychiatry* 2019; 18: 353-4.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, e.a. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460: 748-52.
- Schijven D, Veldink JH, Luykx JJ. Genetic cross-disorder analysis in psychiatry: from methodology to clinical utility. *Br J Psychiatry* 2019; 1-4.
- Schijven D, Zinkstok JR, Luykx JJ. Van genetische bevindingen naar de klinische praktijk van de psychiater: hoe genetica precisiepsychiatrie mogelijk kan maken. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 776-83.
- Schubert KO, Thalamuthu A, Amare AT, e.a. Combining schizophrenia and depression polygenic risk scores improves the genetic prediction of lithium response in bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 606.
- Smoller JW. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 297-319.
- St Clair D, Blackwood D, Muir W, e.a. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336: 13-6.
- Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 537-51.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, e.a. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
- Wellcome Trust Case Control Consortium TWTC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
- Won H, de la Torre-Ubieta L, Stein JL, e.a. Chromosome conformation elucidates regulatory relationships in developing human brain. *Nature* 2016; 538: 523-7.

## SUMMARY

# Relating the history of genetics to the field of psychiatric genetics: the discovery, reading and writing of DNA

E. Van Assche, J.J. Luykx

**Background** The importance of genetics in psychiatry has been a topic of ongoing debate. The futile search for candidate genes underlying psychiatric disorders in the decades before 2007 resulted in overall disappointment. Since then, however, researchers and clinicians have witnessed the discovery of a plethora of common and rare genetic variants associated with psychiatric disorders.

**Aim** To relate the history of general genetics to the history of psychiatric genetics, underlining how.

**Method** Literature research.

**Results** The anatomical and physiological phases of this history have shaped the field of psychiatric genetics. We describe pivotal discoveries that have facilitated the uncovering, reading and writing of DNA. We then discuss several milestone discoveries in the field of psychiatric genetics. We end with an outlook on where the field of psychiatric genetics may be heading in the decades to come, arguing that a 'clinical phase' of psychiatric genetics may be ahead of us.

**Conclusion** The research with a focus on polygenic risk scores (PRS) could be translated into clinical practice in the coming years and we expect more attention to the question of how genetic variants cause psychiatric disorders. We look to future developments with some optimism.