

# Genetisch risico van psychiatrische ziekten: wat weten we en hoe communiceren we dat?

J.R. Zinkstok, M.Z. van der Horst, R.P.H. Wouters, C.M. Aalfs, J.J. Luykx

- Achtergrond** Op dit moment wordt in de psychiatrische patiëntenzorg nog weinig aandacht besteed aan genetica, maar door nieuwe inzichten en technieken zullen vragen hierover steeds vaker de spreekkamer bereiken.
- Doel** Een overzicht geven van ontwikkelingen op het gebied van psychiatrische genetica; en handvatten bieden voor zorgverleners om in de praktijk met deze ontwikkelingen om te gaan.
- Methode** Achtereenvolgens bespreken we de recente ontwikkelingen op genetisch gebied, met focus op polygene risicoscores (PRS'en); dilemma's aangaande de toepassing van genetica in de klinische praktijk en basisprincipes van genetische counseling toegespitst op psychiatrische aandoeningen.
- Resultaten** Voordat PRS'en voor psychiatrische aandoeningen in de klinische praktijk gebruikt kunnen worden, is verbetering nodig van de voorspellende waarde en generaliseerbaarheid, en meer inzicht in een optimale communicatie over de resultaten.
- Conclusie** Met de toename van kennis op genetisch gebied zullen psychiaters vaker vragen krijgen over erfelijkheid. We adviseren om dergelijke gesprekken te voeren volgens het model van genetische counseling. Het is belangrijk dat tijdens de opleiding en bij- en nascholing van psychiaters er duurzaam aandacht is voor genetica, zodat de psychiater van de toekomst toegerust is om gesprekken te voeren over erfelijkheid en op indicatie kan verwijzen naar de klinisch geneticus.

Veel psychiatrische aandoeningen (vooral bipolaire stoornis, schizofrenie, ADHD en autisme) hebben een duidelijke erfelijke component (Pettersson e.a. 2019). Deze genetische component bestaat echter meestal niet uit één genetische oorzaak, maar uit talrijke frequent voorkomende, kleine risicoverhogende variaties. In de laatste 10 tot 12 jaar zijn veel studies verschenen die de genetische bijdrage aan het risico op ziekte onderzoeken (Horwitz e.a. 2019). In veel van deze studies gebruikt men grote groepen patiënten en controlegroepen, die meestal wereldwijd zijn verzameld, en onderzoekt men miljoenen DNA-variaties (Sullivan e.a. 2018). Deze groot-schalige projecten zijn mogelijk dankzij technologische vooruitgang van DNA-analyses en geavanceerde statistiek.

Daarnaast wordt bij een toenemende groep neurobiologische ontwikkelingsstoornissen een genetische oorzaak gevonden (Savatt & Myers 2021). Het vaststellen van een genetische oorzaak kan patiënten en familieleden een verklaring geven voor het ontstaan van ziekte, het ver-

schaft inzicht in overervingspatronen en het geeft een inschatting van de herhalingskans. Bovendien komen gerichte behandeling en preventie van psychiatrische en somatische (co)morbiditeit hierdoor dichterbij. Zo is er bij een 22q11.2-microdeletie een verhoogd risico op psychotische stoornissen (Zinkstok e.a. 2019). Als bekend is dat patiënten deze microdeletie hebben, zijn gerichte screening en vroege interventie mogelijk.

Het rijke onderzoeksveld van psychiatrische genetica staat echter in schril contrast met de beperkte rol van de genetica in de dagelijkse psychiatrische patiëntenzorg. Hoe kunnen we de toegenomen genetische kennis gebruiken in de spreekkamer? Weten we genoeg om met patiënten te praten over genetische oorzaken? Hoe zit het met ethische overwegingen, bijvoorbeeld als een voorspellende test mogelijk wordt? En is het niet te ingewikkeld om met patiënten te bespreken of hun aandoening deels genetisch is?

In dit artikel gaan we in op deze vragen. Achtereenvolgens komen aan bod: 1. recente ontwikkelingen op

## AUTEURS

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

**Marte Z. van der Horst**, arts in opleiding tot psychiater en promovendus, afd. Psychiatrie en afd. Translationele Neurowetenschappen, UMC Brain Center, UMC Utrecht, GGNet Warnsveld.

**Roel P.H. Wouters**, arts in opleiding tot psychiater, Amsterdam UMC (locatie AMC); postdoc en medisch ethicus, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie.

**Cora M. Aalfs**, klinisch geneticus, afd. Klinische Genetica, UMC Utrecht.

**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.

## Correspondentie

Janneke R. Zinkstok  
(janneke.zinkstok@radboudumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-2-2022.

## Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):266-272

genetisch gebied, met name polygene risicoscores; 2. ethische dilemma's en afweging van argumenten hierbij; en 3. communicatie met patiënten en familieleden over de invloed van genetische factoren en levenservaringen op het ontstaan van psychiatrische aandoeningen.

## Technologische ontwikkelingen: van GWAS tot PRS

Er zijn verschillende soorten DNA-afwijkingen die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van psychiatrische ziektes. In het algemeen wordt onderscheid gemaakt tussen relatief zeldzame varianten met een groot effect, en frequent voorkomende varianten met een klein effect. Die zogenoemde 'zeldzame' varianten (die overigens niet zo heel zeldzaam zijn) betreffen onder meer monogenetische afwijkingen, waarbij de ziekte wordt veroorzaakt door een afwijking in één gen, zoals bij de ziekte van Huntington. Ook zijn er 'zeldzame' varianten zoals microdeleties of -duplicaties, waarbij een klein stuk van een chromosoom mist (deletie) of dubbel voorkomt (duplicatie). Deze zogenaamde *copy number variants* komen voor bij 2-3% van patiënten met schizofrenie en bij minstens 10% van alle mensen met autisme, oplopend tot 30-40% als er naast autisme ook een verstandelijke beperking is (Sullivan & Owen 2020).

De meeste psychiatrische aandoeningen zijn echter multifactorieel en worden door een combinatie van zowel multipale genetische als omgevingsinvloeden veroorzaakt. Genoombrede associatiestudies (GWAS) laten zien dat veel frequent voorkomende aandoeningen polygeen zijn. Dit betekent dat honderden tot duizenden DNA-varianten bijdragen aan de kans op ziekte, waarbij iedere variant afzonderlijk maar een kleine impact heeft op het totale risico.

De meeste psychiatrische aandoeningen vallen hiermee onder de 'complexe genetische aandoeningen', net als bijvoorbeeld astma, reumatoïde artritis en migraine (Sullivan & Geschwind 2019). Ondanks deze complexiteit is het al ruim 10 jaar mogelijk om een persoonlijke schatting te maken van genetische aanleg op ziekte door het berekenen van een polygene risicoscore (PRS). PRS is de gewogen optelsom van genetische varianten die iemand bij zich draagt en waarmee het genetische risico van dat individu wordt uitgedrukt in vergelijking met een bepaalde populatie (zie ook **tabel 1**).

Het gebruik van PRS heeft verschillende voordelen.

- Ten eerste is het bepalen van een PRS relatief eenvoudig en goedkoop (ongeveer € 50 per persoon), en PRS blijft gedurende het leven relatief stabiel.
- Ten tweede kunnen er risicovoorspellingen wor-

## Tabel 1. Basisprincipes van polygene risicoscore (PRS)

PRS wordt gebruikt bij polygene aandoeningen, waarbij een combinatie van vele genetische varianten tezamen de genetische aanleg voor ziekte bepalen.

De impact van elk van deze varianten wordt gemeten in een grote populatie met genomwijde associatiestudies.

PRS is de gewogen optelsom van al deze genetische varianten.

PRS is een individuele score die een genetisch risico op een bepaalde eigenschap geeft, ten opzichte van een bepaalde populatie.

Een PRS van 60 betekent dat 60% van de mensen in een populatie een lager genetisch risico heeft op een eigenschap dan deze persoon en 40% een hoger genetisch risico.

den gedaan lang voordat iemand de leeftijd bereikt waarop zich normaal gesproken prodromale symptomen of ziekte zouden ontwikkelen.

- Ten derde, en het belangrijkste, kan een PRS worden gebruikt als een kwantitatieve schatting van genetische aanleg. Hierdoor kunnen personen met verhoogd risico sneller geïdentificeerd worden, waardoor tijdige behandeling en mogelijk zelfs preventieve maatregelen ingezet zouden kunnen worden, mocht uit toekomstig onderzoek blijken dat patiënten hier ook voordeel van hebben. De waarde van PRS lijkt vooral groot voor mensen met stoornissen met een hoge erfelijkheidsgraad, zoals schizofrenie en bipolaire stoornis (Wray e.a. 2021).
- Ten vierde kan PRS potentieel een bijdrage leveren aan modellen die ziektebeloop en therapierespons voorspellen. Zo lieten verschillende studies zien dat een lagere PRS geassocieerd was met een betere respons op behandeling met antipsychotica (Zhang e.a. 2019), lithium (International Consortium on Lithium Genetics e.a. 2018) en elektroconvulsie therapie (ECT) (Luykx e.a. 2022).

Op dit moment is echter de voorspellende waarde van PRS voor het individu nog beperkt (Murray e.a. 2022).

De komende jaren zal deze toenemen doordat er steeds grotere studiepopulaties geanalyseerd zullen worden en technieken verder zullen verbeteren. Het meest waarschijnlijk is echter dat PRS niet op zichzelf, maar in een gecombineerd predictiemodel gebruikt zal kunnen worden. Hierbij kan een PRS worden gecombineerd met demografische, sociale, psychologische, klinische en omgevingsfactoren. Zo wordt in voorspellende risicomodellen voor cardiovasculaire aandoeningen PRS gecombineerd met factoren zoals roken, diabetes, hypertensie, cholesterolspiegels en ecg-data.

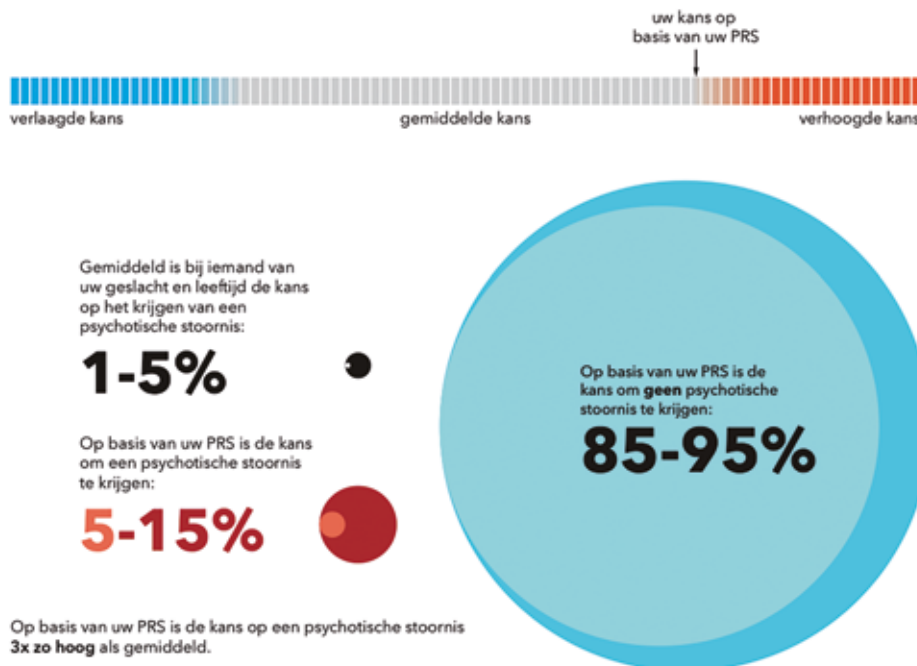
Op een vergelijkbare manier zou in de toekomst misschien een psychiatrische PRS gecombineerd kunnen worden met bijvoorbeeld stressvolle levensgebeurtenissen, trauma, beeldvormende onderzoeken, prestaties op cognitieve en neuropsychologische taken, eeg-data, immunologische biomarkers en andere multidimensionale maten. Hoewel dit een mooi vergezicht is, moeten we opmerken dat de voorspellende risicomodellen voor psychiatrische aandoeningen op dit moment nog niet betrouwbaar zijn.

Daarnaast is op dit moment nog veruit het grootste deel van de genetische studies uitgevoerd in Europese populaties en door de vele verschillen in genetische achter-

## Figuur 1. Voorbeeld van een communicatietool over polygene risicoscore (PRS)

### Uw kans op een psychotische stoornis

In vergelijking met andere mensen van uw geslacht en leeftijd is op basis van uw polygene risicoscore (PRS) de kans op het krijgen van een psychotische stoornis: **verhoogd**.



In de tool wordt een PRS van  $\pm 75$  weergegeven, waarbij er een verhoogde genetische aanleg op het krijgen van een psychotische stoornis is. Ook het absolute risico en de oddsratio worden weergegeven met het doel juiste interpretatie van de score te vergemakkelijken. N.B. Het gaat om fictieve waarden.

\*Deze tool is ontwikkeld door Mark Koppenberg, Brainclinics Foundation, voor de P-RISK-studie (<https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/wetenschappelijk-onderzoek/de-p-risk-studie>).

grond zijn de resultaten hiervan vaak slecht generaliseerbaar naar personen met een andere etniciteit. Meer onderzoek in diverse en multi-etnische studiepopulaties is nodig om de voorspellende waarde en bruikbaarheid voor iedereen gelijk te maken (Wray e.a. 2021).

### Ethische aspecten van voortschrijdende genetische technologie

Behalve technische en methodologische beperkingen zijn er ook zorgen vanuit ethisch oogpunt. De grootste zorg is het risico op verkeerde interpretatie van PRS door patiënten en de samenleving. Er wordt gevreesd dat een relatief hoge PRS zal worden beschouwd als een causale en onafwendbare verklaring voor het ontstaan van een stoornis, hetgeen wordt aangeduid als genetisch essentialisme of determinisme (Dar-Nimrod & Heine 2011). Hierdoor kunnen patiënten motivatie verliezen voor behandeling en kunnen zorgen over psychiatrische klachten bij kinderen of familieleden toenemen. Bovendien zouden deze verkeerde interpretaties kunnen leiden tot een toename van stigma (Ikeda e.a. 2021).

Dit risico krijgt meer nadruk binnen de psychiatrie dan in andere vakgebieden omdat psychiatrische stoornissen vaak geassocieerd worden met persoonlijke identiteit en het 'zelfgevoel'. Of een PRS leidt tot meer of minder stigmatisering is nog volop onderwerp van discussie en is waarschijnlijk mede afhankelijk van cultuur en context. Een (gedeeltelijke) genetische verklaring voor klachten kan namelijk ook zorgen voor meer begrip, bevestiging en acceptatie onder patiënten en hun omgeving, waardoor zelfstigma en schuldgevoelens juist afnemen, zoals we later in dit artikel verder zullen toelichten (Putt e.a. 2020).

Hoewel zorgen over genetisch determinisme een belangrijke rol spelen in het debat over genetica in de geneeskunde als geheel, neemt dit argument binnen de psychiatrie een bijzonder prominente plek in. Genetisch determinisme in de psychiatrie wordt namelijk ook gezien als exponent van een biologisch verklaringsmodel van psychische nood; critici vrezen dus niet alleen dat het belang van erfelijkheid wordt overschat, maar ook dat dit het biologische blindstaren in de psychiatrie aanwakert (Kong e.a. 2017). Zo raakt de discussie over PRS een veel fundamentele debat over de aard van het vak.

Andere vaak gehoorde bezwaren tegen PRS in de psychiatrie overlappen grotendeels met algemene zorgen bij de bredere inzet van genetische testen. Dit betreft bijvoorbeeld de gevolgen voor het aangaan van verzekeringen, de vrees voor psychische stress over een hoog-risico-uitslag, en omgekeerd voor onterechte geruststelling bij een laagrisico-uitkomst (Lewis & Green 2021). Daarbij willen we nog een keer benadrukken dat een PRS geen absoluut risico op ziekte uitdrukt, maar een score ten opzichte van een gemiddelde in een bepaalde populatie.

Het communiceren van genetisch risico is ingewikkeld en er kunnen onbedoeld misverstanden ontstaan (zie **figuur 1** voor een voorbeeld van een PRS-communi-

catietool). Er is voldoende basiskennis nodig om het concept 'risicoverhogende factoren' goed te begrijpen en te interpreteren. Het verbeteren van *genetic literacy* is nodig om goede communicatie over de individuele betekenis van PRS mogelijk te maken (Driver e.a. 2020). De ingewikkelde relatie tussen genetisch testen en psychische gezondheid vraagt om verder onderzoek naar hoe gelaagde en soms tegengestelde processen van betekenisgeving uitwerken voor verschillende stoornissen (Lebowitz & Ahn 2017).

### De plaats van genetisch onderzoek in de samenleving

Hoewel het nog enige tijd zal duren voordat PRS geïmplementeerd kan worden in de dagelijkse praktijk (Eeltink e.a. 2021), is genetisch onderzoek al niet meer weg te denken uit de huidige geneeskunde en samenleving. Technieken ontwikkelen zich razendsnel en genetisch testen wordt steeds goedkoper. PRS is maar één van de vele toepassingen van genomica waar patiënten in de praktijk mee te maken krijgen. Van cardiovasculair preventieadvies en borstkankerpreventieadvies op maat (Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance 2021) tot gepersonaliseerde oncologische behandeling (Yap e.a. 2021) en preconceptieadvies voor toekomstige ouders (Plantinga e.a. 2016): DNA-testen worden steeds normaler en veel mensen zullen iemand kennen die zo'n test heeft ondergaan. Er is inmiddels zelfs CE-certificering voor software die het risico op borstkanker berekent, waarbij PRS samen met 'zeldzame' genetische varianten en borstdensiteit worden meegenomen in het algoritme (<https://canrisk.org>). De genetische achtergrond van borstkanker is vergelijkbaar met die van bijvoorbeeld schizofrenie: er zijn zowel zeldzame risicovarianten bekend (voor borstkanker zijn dat BRCA1 en BRCA2, voor schizofrenie o.a. 22q11.2-deletie) als veelvoorkomende risicovarianten; deze worden tezamen gebruikt voor de berekening van een PRS.

Naast de genoemde toepassingen van genomica zijn inmiddels ook commerciële DNA-testen beschikbaar, waarbij mensen zelf speeksel kunnen opsturen naar websites zoals Myheritage en 23andMe. Ze kunnen aanvinken voor welke aandoeningen ze hun PRS willen ontvangen en krijgen de uitslag vervolgens in hun mailbox binnen. In een studie onder ruim 28.000 mensen die dit hebben gedaan, waren de meesten geïnteresseerd in hun PRS voor obesitas en vervolgens voor schizofrenie (Folkersen e.a. 2020).

De grotere beschikbaarheid van DNA-testen correspondeert met een behoefte onder patiënten en familieleden. Studies naar de voorkeuren en behoeften van patiënten in diverse specialismen laten zien dat er belangstelling is om meer (en vaak zoveel mogelijk) te weten over het eigen DNA (Bijlsma e.a. 2020; Mackley e.a. 2017). In het algemeen lijken patiënten genetische risico-informatie bovendien goed te kunnen verwerken. Langdurige psychologische schade door het ontvangen van dergelijke

**Figuur 2. Stappen in het proces van genetische counseling**



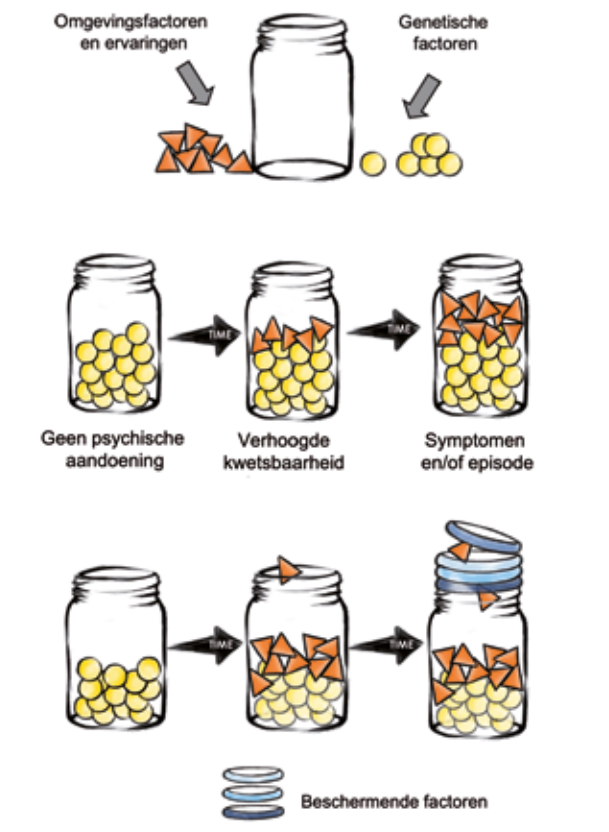
informatie lijkt vooralsnog beperkt (Yanes e.a. 2019). Genetisch onderzoek lijkt dus een steeds gangbaarder onderdeel van het medisch proces te worden. Voor psychiaters betekent dit dat zij vaker vragen zullen krijgen over erfelijkheid en de betekenis van PRS voor psychiatrische ziekten. Ook psychiaters die sceptisch zijn over de rol van genetica zullen deze vragen moeten kunnen beantwoorden, los van eigen verklaringenmodellen of morele overtuigingen. Daarom beschrijven we in de volgende paragraaf hoe psychiaters met patiënten en hun familie in gesprek kunnen gaan over genetische risico's.

**Psychiatrische genetische counseling**

Ook al is kennis over genetische oorzaken van psychiatrische ziekten in afgelopen decennia exponentieel gegroeid, tot nu toe bereikt deze kennis de spreekkamer onvoldoende. Patiënten weten vaak niet welke vragen zij kunnen stellen, en veel psychiaters voelen zich onbekwaam om deze vragen te beantwoorden (Salm e.a. 2014). Bovendien blijkt dat patiënten eigen aannames doen over hun genetische of familiale risico, ook als ze helemaal geen vorm van genetische testen hebben ondergaan, waarbij ze het familiale risico vaak overschatten (Michael e.a. 2020).

Bij gebrek aan kennis over het ontstaan van psychische ziekte kan een dergelijke ziekte worden beschouwd als 'eigen schuld'. Een goed begrip over het ontstaan van psychische aandoeningen kan (zelf)stigmatisering verminderen (Austin 2020). Bij genetische counseling wordt op de persoon afgestemde informatie gegeven over de rol van genetische en omgevingsfactoren bij het ontstaan van complexe genetische ziekten (zie **figuur 2** voor een overzicht van de stappen in het proces van genetische counseling). Door goed uit te vragen wat iemands

**Figuur 3. Voorbeelden van illustraties die gebruikt worden bij genetische counseling voor psychiatrische ziekten (gebaseerd op werk van prof. Jehaninne Austin, Translational Psychiatric Genetics Group, Vancouver, Canada)**



eigen 'ziekteconcept' is, kan men tijdens genetische counseling ingaan op eventuele misconcepties en kan men deze bijstellen. Ook is er aandacht voor erfelijkheid, mogelijkheden voor genetische testen, preventie, hulpbronnen en resultaten van wetenschappelijk onderzoek (National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force e.a. 2006). Hierdoor ervaren mensen meer controle over hun leven en kunnen zij beter geïnformeerde beslissingen nemen.

Voor psychiatrische ziekten staat genetische counseling nog in de kinderschoenen, maar er is al een aantal studies die laten zien dat deze psychiatrische patiënten en hun familieleden kan helpen, en de kwaliteit van leven verbetert (Moldovan e.a. 2019). Genetische counseling voor psychiatrische aandoeningen heeft wortels in de rogeriaanse (non-directieve) therapie en heeft een sterk focus op *empowerment* (het ervaren van invloed op het eigen leven) en het verminderen van (zelf)stigma (Semaka & Austin 2019). Belangrijk is dat genetisch testen geen standaardonderdeel vormt van psychiatrische genetische counseling, maar alleen op indicatie uitgevoerd wordt. In **figuur 3** geven we voorbeelden van illustraties die u kunt gebruiken tijdens psychiatrische genetische counseling.

### Toekomstperspectief; aanbevelingen

De ontwikkelingen op het gebied van PRS laten potentie zien en de komende jaren zal blijken in welke mate en op welke manier PRS een rol krijgt in de psychiatrische praktijk. We doen enkele aanbevelingen voor de psychiatrische praktijk.

Ten eerste: voordat implementatie mogelijk is, moet eerst duidelijk worden hoe men een PRS kan communiceren, zodat men misverstanden voorkomt en positieve effecten zo veel mogelijk benut. Hiervoor zijn we recent gestart met een onderzoek (de P-RISK-studie, zie <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/wetenschappelijk-onderzoek/de-p-risk-studie>).

Ten tweede: als een patiënt of familielid vragen heeft over de genetische bijdrage aan psychiatrische problemen, pleiten we ervoor dat dit gesprek verloopt volgens het model van genetische counseling. Dit gesprek kan uitstekend gevoerd worden door een psychiater; eventueel kan het opdoen van specifieke gesprekstechnieken nuttig zijn (en verrijkend voor de eigen praktijk).

Ten derde: in onze ervaring is het belangrijk om contact te hebben bij een afdeling voor klinische genetica in de regio. Het laagdrempelig kunnen benaderen van een klinisch geneticus voor vragen en overleg of verwijzing geïndiceerd is, kan enorm nuttig zijn. Een goede en laagdrempelige samenwerking en complementaire werkwijze van psychiater en klinisch geneticus dienen het belang van patiënten en hun naasten.

Ten slotte: het is raadzaam dat psychiaters enige kennis vergaren over psychiatrische genetica, maar vooral ook dat ze zich comfortabel voelen om met patiënten en families te praten over erfelijkheid en de bijdrage van genetische oorzaken aan psychiatrische aandoeningen.

Daarom pleiten we ervoor dat deze onderwerpen meer aan bod komen in de opleiding van psychiaters en tijdens na- en bijscholingen (Nurnberger e.a. 2018). Dit themanummer en de twee symposia over psychiatrie & genetica op het voorjaarscongres van 2022 leveren hieraan alvast een bijdrage.

### LITERATUUR

- Austin JC. Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders: A road map. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020; 10.
- Bijlsma R, Wouters R, Wessels H, e.a. Preferences to receive unsolicited findings of germline genome sequencing in a large population of patients with cancer. *ESMO Open* 2020; 5: e000619.
- Dar-Nimrod I, Heine SJ. Genetic essentialism: On the deceptive determinism of DNA. *Psychol Bull* 2011; 137: 800-18.
- Driver MN, Kuo SI, Dick DM. Genetic feedback for psychiatric conditions: Where are we now and where are we going. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2020; 183: 423-32.
- Eelink 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.
- Folkersen L, Pain O, Ingason A, e.a. Impute.Me: An open-source, non-profit tool for using data from direct-to-consumer genetic testing to calculate and interpret polygenic risk scores. *Front Genet* 2020; 11: 578.
- Horwitz T, Lam K, Chen Y, e.a. A decade in psychiatric GWAS research. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 378-89.
- Ikeda M, Saito T, Kanazawa T, e.a. Polygenic risk score as clinical utility in psychiatry: A clinical viewpoint. *J Hum Genet* 2021; 66: 53-60.
- International Consortium on Lithium Genetics, Amare AT, Schubert KO, e.a. Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: A genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 65-74.
- Kong C, Dunn M, Parker M. Psychiatric genomics and mental health treatment: Setting the ethical agenda. *Am J Bioeth* 2017; 17: 3-12.
- Lebowitz MS, Ahn WK. Testing positive for a genetic predisposition to depression magnifies retrospective memory for depressive symptoms. *J Consult Clin Psychol* 2017; 85: 1052-63.
- Lewis ACF, Green RC. Polygenic risk scores in the clinic: New perspectives needed on familiar ethical issues. *Genome Med* 2021; 13: 14.
- Luykx JJ, Loef D, Lin B, e.a. Interrogating associations between polygenic liabilities and electroconvulsive therapy effectiveness. *Biol Psychiatry* 2022; 91: 531-9.
- Mackley MP, Fletcher B, Parker M, e.a. Stakeholder views on secondary findings in whole-genome and whole-exome sequencing: A systematic review of quantitative and qualitative studies. *Genet Med* 2017; 19: 283-93.
- Michael JE, Bulik CM, Hart SJ, e.a. Perceptions of genetic risk, testing, and counseling among individuals with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2020; 53: 1496-505.
- Moldovan R, McGhee KA, Coviello D, e.a. Psychiatric genetic counseling: A mapping exercise. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019; 180: 523-32.
- Murray GK, Lin T, Austin J, e.a. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry?: A review. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 210-9.
- National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force F, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, e.a. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns* 2006; 15: 77-83.
- Nurnberger JI Jr, Austin J, Berrettini WH, e.a. What should a psychiatrist know about genetics? Review and recommendations from the Residency Education Committee of the International Society of Psychiatric Genetics. *J Clin Psychiatry* 2018; 80: 17nr12046.

- Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H, e.a. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Working Group of the iPsych-Broad-Pgc Consortium ASDWGoti-B-PGCCBDWG, Tourette Syndrome Working Group of the Pgc SCSUDWGotPGC, e.a. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychol Med* 2019; 49: 1166-73.
- Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, e.a. Population-based preconception carrier screening: How potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1417-23.
- Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: Potential benefits, risks and gaps. *Nat Med* 2021; 27: 1876-84.
- Putt S, Yanes T, Meiser B, e.a. Exploration of experiences with and understanding of polygenic risk scores for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2020; 265: 342-50.
- Salm M, Abbate K, Appelbaum P, e.a. Use of genetic tests among neurologists and psychiatrists: Knowledge, attitudes, behaviors, and needs for training. *J Genet Couns* 2014; 23: 156-63.
- Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Front Pediatr* 2021; 9: 526779.
- Semaka A, Austin J. Patient perspectives on the process and outcomes of psychiatric genetic counseling: An 'empowering encounter'. *J Genet Couns* 2019; 28: 856-68.
- Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, e.a. Psychiatric genomics: An update and an agenda. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 15-27.
- Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell* 2019; 177: 162-83.
- Sullivan PF, Owen MJ. Increasing the clinical psychiatric knowledge base about pathogenic copy number variation. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 204-9.
- Wray NR, Lin T, Austin J, e.a. From basic science to clinical application of polygenic risk scores: A primer. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 101-9.
- Yanes T, Willis AM, Meiser B, e.a. Psychosocial and behavioral outcomes of genomic testing in cancer: A systematic review. *Eur J Hum Genet* 2019; 27: 28-35.
- Yap TA, Johnson A, Meric-Bernstam F. Precision medicine in oncology-toward the integrated targeting of somatic and germline genomic aberrations. *JAMA Oncol* 2021; 7: 507-9.
- Zhang JP, Robinson D, Yu J, e.a. Schizophrenia polygenic risk score as a predictor of antipsychotic efficacy in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 21-8.
- Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, e.a. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 951-60.

## SUMMARY

# Genetic risk of mental illness: what do we know and how do we communicate this?

J.R. Zinkstok, M.Z. van de Horst, R.H.P. Wouters, C.M. Aalfs, J.J. Luykx

- Background** Insights from psychiatric genetics research and large international psychiatric genetics consortia are promising but still remain outside the realm of clinical practice.
- Aim** To provide an overview of developments in the field of psychiatric genetics; and to offer guidance for health professionals how to assess and manage clinical implications of these developments.
- Method** In this review, we address: recent developments in psychiatric genetics, with a focus on polygenic risk scores (PRS); ethical dilemmas associated with clinical application of PRS; and basic principles of genetic counseling for psychiatric disorders.
- Results** PRS are not yet ready for implementation in clinical practice because of limited predictive value and poor generalizability. In addition, it is still unclear how genetic risk and PRS can be communicated clearly to patients and families.
- Conclusion** Advances in psychiatric genetics and increased availability of genetic risk scores may lead to questions from patients and families coping with psychiatric illness. These questions may be best addressed using psychiatric genetic counseling techniques. We recommend that psychiatrists have some basic knowledge of psychiatric genetics and know how to refer their patients to a clinical geneticist. Implementing a psychiatric genetics theme in training and education may be helpful.