

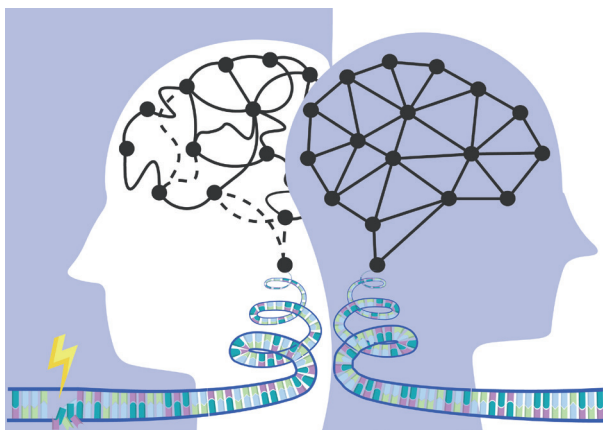
De genetica van hersennetwerken

B.A.P.C. Maciel, K.G. Helwegen, M.P. van den Heuvel

- Achtergrond** Recent onderzoek duidt op een sterk genetische achtergrond van de anatomie en de functie van netwerken in de hersenen. Dezelfde genen spelen mogelijk ook een rol in belangrijke aspecten van gedrag en mentale gezondheid.
- Doel** Verkennen van de genetische achtergrond van hersennetwerken in relatie tot mentale gezondheid.
- Methodie** Overzicht van geselecteerde literatuur over de genetica van hersennetwerken in het kader van veelvoorkomende psychiatrische aandoeningen.
- Resultaten** Specifieke genetische afwijkingen bieden een venster op de relatie tussen genen, hersennetwerken en gedrag. Bij complexe eigenschappen bieden genoombrede associatiestudies de mogelijkheid om genetische invloeden te onttrafen.
- Conclusie** Het combineren van genetica en onderzoek naar hersennetwerken biedt nieuwe kansen om de biologische processen onderliggend aan gedrag, mentale gezondheid en psychiatrische aandoeningen in kaart te brengen.

Uit een groeiend aantal studies blijkt dat de anatomische structuur, wittestofbanen en functionele netwerken van onze hersenen ten dele erfelijk zijn.¹⁻³ Deze eigenschappen van de hersenen zijn mogelijk van klinische waarde omdat ze op niet-invasieve wijze meetbaar zijn door middel van *magnetic resonance imaging* (MRI).² Aandoeningen zoals bipolaire stoornis, schizofrenie

Figuur 1. Schematische weergave van de relatie tussen genen en hersennetwerken



Specifieke genetische mutaties beïnvloeden de connectiviteit tussen verschillende hersengebieden en veranderen op deze manier structurele en functionele hersennetwerken, wat kan uitmonden in verschillende ziektebeelden.

en depressie zijn eveneens erfelijk en leiden tevens tot veranderingen in hersennetwerken.^{4,5} Dankzij recente ontwikkelingen in de genetica kan niet alleen de mate van erfelijkheid van hersenkenmerken en aandoeningen worden vastgesteld, maar kunnen ook specifieke genen worden geïdentificeerd die van invloed zijn.^{1-3,6-8} In onderzoek naar psychiatrische aandoeningen zijn eigenschappen van hersenen daarmee een geschikt endofenotype - een stabiele, objectief meetbare eigenschap die samenhangt met gedrag. Hersennetwerken zijn daarmee een schakel die genen en ziekte verbindt (figuur 1). De gezamenlijke analyse van genen, hersennetwerken en gedrag kan helpen om ziekteprocessen beter in kaart te brengen.

Met dit essay willen we een toegankelijke introductie bieden in een snel ontwikkelend onderzoeksveld waarbij men genetische en MRI-data combineert om de biologische achtergrond van psychiatrische aandoeningen beter te begrijpen. Eerst beschrijven we hoe een specifieke methodiek binnen genetisch onderzoek, zogeheten genoombrede associatiestudies (*genome-wide association studies*; GWAS), gebruikt kan worden om genetische en MRI-data te combineren in de zoektocht naar biologische processen die de formatie van hersennetwerken en de ontwikkeling van hersenaandoeningen sturen. We geven een samenvatting van bevindingen uit een aantal grootschalige GWAS naar functionele en structurele connectiviteit van de hersenen.

AUTEURS

Bernardo de A.P.C. Maciel, promovendus, Departement Complex Trait Genetics, Center for Neurogenomics and Cognitive Research, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit, Amsterdam.

Koen G. Helweggen, promovendus, Departement Complex Trait Genetics, Center for Neurogenomics and Cognitive Research, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit, Amsterdam.

Martijn P. van den Heuvel, hoogleraar Computational Neuroscience and Networks, Departement Complex Trait Genetics, Center for Neurogenomics and Cognitive Research, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit, Amsterdam, en afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Amsterdam UMC, locatie Vrije Universiteit, Amsterdam.

Correspondentie

Prof. dr. Martijn P. van den Heuvel
(martijn.vanden.heuvel@vu.nl)

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 17-10-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):601-604

Daarna bespreken we de relatie tussen genen, hersennetwerken en psychiatrische aandoeningen. Deze relatie wordt geïllustreerd aan de hand van studies naar het 22q11.2-deletiesyndroom (22q11DS). Tot slot bespreken we hoe in de context van ziektebeelden met een complexe genetische achtergrond genetische associaties worden vertaald naar biologische inzichten.

Onderzoek naar de genetica van hersennetwerken

MRI en hersennetwerken

MRI is een niet-invasieve scantechniek waarmee aspecten van de bouw en verbindingen van de hersenen in kaart kunnen worden gebracht. Structurele MRI geeft een nauwkeurige weergave van de structuur van de 'grijze' hersenschors en de dieper gelegen kernen van het brein, alsmede de wittestofverbindingen ('structurele connectiviteit') tussen hersengebieden.⁹ Technieken zoals functionele MRI (fMRI) en elektro-encefalografie (eeg) of magneto-encefalografie (MEG) kunnen worden gebruikt om de activiteit van hersengebieden te meten, alsmede hun functionele connectiviteit met andere hersengebieden.⁹

Een belangrijk inzicht dat uit dit werk is voortgekomen, is het bestaan van robuuste functionele netwerken: groepen hersengebieden die consequent samen actief zijn en gezamenlijk specifieke taken vervullen.⁹ Deze omvatten:

- primaire netwerken, zoals het motornetwerk, het visuele netwerk en het auditieve netwerk;
- associatieve netwerken voor hogere cognitieve functies, zoals het *defaultmoden*netwerk (DMN; betrokken bij interne zelfreflectie, complex sociaal gedrag en dagdromen), het *saliencen*netwerk (betrokken bij het verwerken van prikkels en informatie uit de externe wereld) en het executieve netwerk (betrokken bij doelgericht gedrag, attentie en werkgeheugen). Patiënt-

controleonderzoek heeft aangetoond dat verschillende hersenaandoeningen verband houden met veranderingen in de structuur en functionele balans van deze netwerken.⁴

De genetica van MRI-metingen

Genetische analyses kunnen biologisch inzicht in hersennetwerken verschaffen. Tweelingonderzoek en GWAS zijn veelgebruikte technieken om de genetica van hersennetwerken in kaart te brengen. In tweelingonderzoek worden eigenschappen (bijvoorbeeld hersenvolume of een psychiatrische diagnose) vergeleken binnen tweelingparen om te bepalen in hoeverre deze eigenschappen erfelijk zijn. Bij een veelgebruikte methode vergelijkt men de onderlinge gelijkenis van eenenige en twee-eiige tweelingen om de relatieve bijdrage van genetica en omgeving in te schatten. In GWAS onderzoekt men associaties tussen genetische variatie en erfelijke eigenschappen door het genoom van een groot aantal individuen met elkaar te vergelijken. Met andere woorden: tweelingonderzoek geeft een schatting van de gezamenlijke invloed van alle genen op een bepaalde eigenschap, terwijl men met GWAS tracht specifieke gedeeltes van de genetische code te vinden die van invloed zijn.¹⁰ GWAS van hersennetwerken hebben genetische varianten aan het licht gebracht die mogelijk een belangrijke rol spelen in zowel hersennetwerken als hun cognitieve functies. Dit suggereert overlap in de genetica van microbiologische processen, de structuur van hersennetwerken en cognitie.¹ Deze studies laten bijvoorbeeld zien dat genen die betrokken zijn bij axonale ontwikkeling van neuronen eveneens betrokken zijn bij de sterkte van structurele connectiviteit binnen het visuele netwerk.² Genen die een rol spelen in de functionele connectiviteit van het DMN en het saliencenetwerk zijn mogelijk betrokken bij gedragskenmerken zoals cognitief vermogen, slaap en neuroticisme.³ Bovendien hebben GWAS van belangrijke wittestofbanen associaties

aangetoond met genen die een sleutelrol spelen in de ontwikkeling van de hersenen, zoals axonale vorming en neuronale migratie.¹

Gezamenlijk duiden deze bevindingen erop dat hersennetwerken van groot belang zijn bij hogere cognitieve functies. Ze schetsen een beeld waarin genetische variatie leidt tot variatie in de functionele en structurele toestand van belangrijke centrale cognitieve hersennetwerken en daarmee mogelijk tot de ontwikkeling van psychiatrische klachten.

Tussen genen en gedrag: MRI als endofenotype

Het effect van een specifieke genetische mutatie op hersennetwerken: 22q11.2-deletiesyndroom

Door specifieke mutaties te bestuderen kan een verband worden gelegd tussen genen en gespecialiseerde biologische processen. Een voorbeeld van een genetische mutatie waarbij dit duidelijk naar voren komt, is het wegvallen van een klein gedeelte van chromosoom 22, wat resulteert in 22q11.2-deletiesyndroom (22q11DS). Patiënten met 22q11DS hebben zeer uiteenlopende symptomen, waaronder cardiovasculaire, immunologische, palatale en endocrinologische afwijkingen, ontwikkelings- en cognitieve vertragingen en een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen.¹¹ Het syndroom komt voor bij ongeveer 0,5 tot 1 op de 3000 pasgeborenen, en is daarmee relatief veelvoorkomend.¹¹ Naar schatting krijgt één op de vier dragers van deze mutatie schizofrenie, waarmee het één van de sterkste genetische risicofactoren van de ziekte is.¹¹

Veranderingen in hersennetwerken zijn een typisch kenmerk van 22q11DS en hangen samen met de ernst van symptomen.¹²⁻¹⁴ Patiënten vertonen een vermindering in de anisotropie in centrale verbindingen, wat suggereert dat deze verbindingen door de ziekte zijn aangedaan. De mate van veranderingen in de witte stof bij 22q11DS correleert met verschillende symptomen van een psychose.¹² De functionele connectiviteit in het DMN en het visuele netwerk zijn eveneens aangetast bij 22q11DS, en wederom zijn deze veranderingen in verband gebracht met de ernst van mentale klachten.¹³ Specifiek voor het DMN zijn reducties in zowel structurele als functionele connectiviteit gerapporteerd tussen het anterieure (mediale prefrontale cortex en cortex cingularis anterior) en posterieure (precuneus en cortex cingularis posterior) DMN.¹⁴ Bij dit ziektebeeld zien we dus duidelijke verbanden tussen een specifieke genetische mutatie, structurele en functionele connectiviteit in de hersenen, en gedrag.

Van geïsoleerde mutaties naar complexe genetica

Terwijl de relatie tussen genen, hersenen en gedrag in het geval van 22q11DS relatief eenvoudig aan te tonen is, is deze relatie in het geval van veel andere psychiatrische aandoeningen gecompliceerder.⁶⁻⁸ De huidige theorie is dat de meeste psychiatrische aandoeningen een complexe genetische achtergrond hebben, waarbij een

groot aantal genen in kleine mate bijdragen.¹⁰

GWAS van schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie hebben bijvoorbeeld een groot aantal associaties gevonden met, respectievelijk, meer dan 250, 160 en 150 genen verspreid over het hele genoom.⁶⁻⁸ De interpretatie van deze associaties is een uitdaging: de grote hoeveelheid genen maakt het gecompliceerd om experimenten te ontwikkelen waarmee we oorzakelijke relaties kunnen bewijzen.

Een mogelijke strategie om door deze zee aan gegevens te navigeren, is om andere bronnen van data te benutten en na te gaan bij welke biologische processen de gevonden genen betrokken zijn.¹⁰ MRI-onderzoek naar hersennetwerken kan hier een belangrijke rol bij spelen. Een testbare hypothese is dat een deel van de associaties tussen het genoom en verschillende psychiatrische aandoeningen verband houdt met morfologische en connectiviteitsveranderingen van de hersenen.¹⁵ Uit tweelingstudies komt bijvoorbeeld de schatting dat meer dan 40% van de variantie in DMN-connectiviteit verklaard wordt door genetische factoren en GWAS leveren de schatting dat meer dan 10% van dezelfde variantie verklaard wordt door veelvoorkomende genetische varianten (varianten die aanwezig zijn bij ten minste 1% van de populatie).^{2,16,17}

Verder is het DMN in verband gebracht met genen die tevens geassocieerd zijn met cognitieve eigenschappen en mentale gezondheid (figuur 2).¹⁸ Delen van het genoom die invloed hebben op het DMN, het salicenenetwerk en het executieve netwerk zijn bovendien in verband gebracht met depressie, schizofrenie en autisme - aandoeningen die op hun beurt weer gerelateerd zijn aan veranderingen in deze netwerken.

Door op deze wijze genen op te sporen die betrokken zijn bij zowel psychiatrische aandoeningen als hersennetwerken, kunnen nieuwe hypothesen gegenereerd worden omtrent de biologische mechanismen die deze aandoeningen veroorzaken. Deze verschillende bevindingen laten zien dat de structuur en functionele verbindingen van hersennetwerken informatieve *endofenotypes* zijn - objectieve, meetbare eigenschappen die samenhangen met moeilijk grijpbare gedragskenmerken. Een concreet voorbeeld van de nuttige rol die hersennetwerken vervullen als endofenotype wordt geleverd door het dopamine D₂-receptor (DRD2)-gen in relatie tot schizofrenie.¹⁹ Schizofrenie behoort tot de meest erfelijke van alle psychiatrische aandoeningen, en met GWAS heeft men verschillende genen geïdentificeerd die bij de ziekte betrokken zijn, waaronder het DRD2-gen.^{7,19} Dit gen codeert voor de dopamine D₂-receptor, een therapeutisch doelwit van veel antipsychotische geneesmiddelen.¹⁹

Om te onderzoeken hoe een mutatie in dit gen leidt tot veranderingen in de hersenen, combineerde men in een studie MRI-data met positronemissietomografie (PET), een functionele methode waarmee de efficiëntie van D₂-receptoren kan worden gemeten. Uit deze studie bleek dat bij patiënten met schizofrenie de functie van

dopamine D₂-receptoren in de thalamus en prefrontale cortex is aangetast en de structuur van de wittestofbanen tussen deze gebieden is aangedaan.²⁰ Dit voorbeeld biedt een plausibele biologische uitleg voor de werking van antipsychotica en werpt licht op het verband tussen dopaminereguleerde afwijkingen en psychotische klachten in schizofrenie. Daarnaast suggereert deze studie dat veranderingen in connectiviteit tussen de cortex en thalamus deels veroorzaakt worden door variatie in het DRD2-gen. Dit voorbeeld toont aan dat ook in deze complexe genetische context het combineren van genetische en MRI-data een waardevolle strategie kan zijn om causale processen op te sporen.

Conclusie

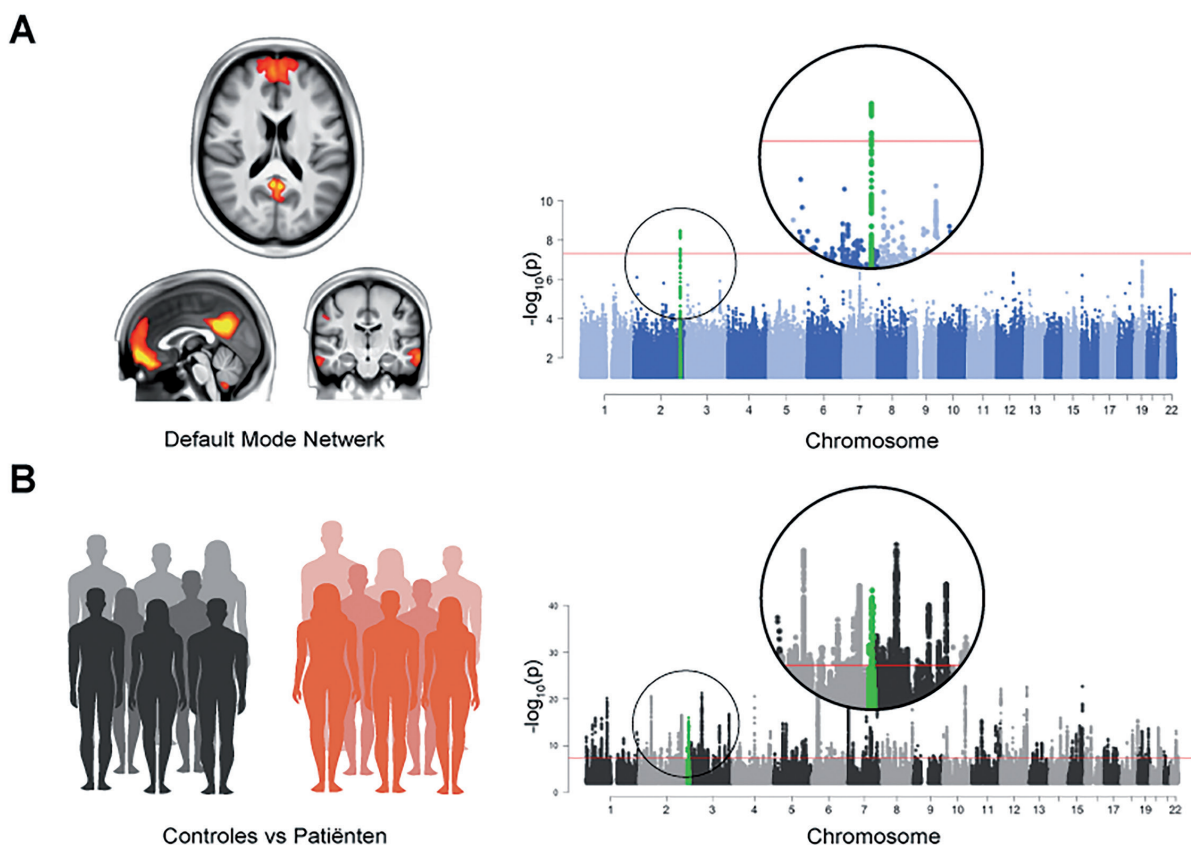
Eigenschappen van de hersenen, gedrag en cognitie ontstaan uit een complex web van oorzaken. MRI-onderzoek belicht een belangrijke draad in dit web en dient daarmee als schakel tussen genetica en gedrag. Het genetische profiel van een individu beïnvloedt het

netwerk van verbindingen in de hersenen, en levert daarmee een bijdrage aan de kwetsbaarheid van het brein. Bij sommige aandoeningen, zoals 22q11DS, is de keten van causaliteit duidelijk zichtbaar: een vastomlijnde mutatie beïnvloedt de connectiviteit binnen centrale hersennetwerken en verhoogt daarmee het risico op een verstoring in hersenfuncties. In andere gevallen is de relatie tussen genen, hersennetwerken en gedrag complexer, en zijn geavanceerde technieken zoals GWAS nodig om deze in kaart te brengen. Het bestuderen van de genetische achtergrond van hersennetwerken biedt een waardevol kader om de biologische processen die een rol spelen in psychiatrische ziektebeelden beter te begrijpen.

LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.

Figuur 2. Vergelijking van de genetische varianten geassocieerd met schizofrenie en defaultmodenetwerk(DMN)-connectiviteit



Paneel A toont de resultaten van een genomebrede associatiestudie (GWAS) naar activiteit binnen het DMN. Aan de linkerhand is het DMN afgebeeld (overgenomen van Wei e.a.) en aan de rechterhand zijn de resultaten van de GWAS afgebeeld (data van Tissink e.a.).^{2,18} Elk punt in de plot geeft een genetische variant weer, met op de x-as de positie op het genoom en op de y-as de mate van associatie met DMN-activiteit. Paneel B toont de resultaten van een GWAS van schizofrenie (data van Trubetsky e.a.), waarin patiënten en controlepersonen met elkaar vergeleken worden.⁷ In beide GWAS'en komt eenzelfde regio op het genoom naar voren (aangegeven in groen). Dit suggereert dat dit gedeelte van de genetische code betrokken is bij zowel het DMN als schizofrenie.