

## Epigenetica

Ons DNA bepaalt hoe ons lichaam werkt en welke eigenschappen we hebben. Toch kan de manier waarop ons lichaam werkt veranderen, zonder dat hierbij het DNA wijzigt. Dat noemen we epigenetica. Dit vakgebied werpt licht op hoe omgevingsfactoren zoals stress genen aan- of uitschakelen. Een van de meest onderzochte epigenetische veranderingen is DNA-methylatie. Hierbij wordt een methylgroep toegevoegd aan het DNA. Epigenetische veranderingen kunnen erfelijk zijn en ziektes veroorzaken. In dat kader wordt er veel onderzoek gedaan naar het verband tussen epigenetische veranderingen en psychiatrische stoornissen.

### DNA-METHYLATIE: DE LINK TUSSEN JEUGDTRAUMA'S EN PSYCHOSE?

Eerder onderzoek vond een verband tussen jeugdtrauma's en psychose. Maar welk mechanisme ligt hieraan ten grondslag? Alameda en collega's onderzochten of veranderingen in DNA-methylatie hierbij een rol spelen. Zij publiceerden hun bevindingen in *Molecular Psychiatry*.<sup>1</sup>

De onderzoekers gebruikten data van 366 patiënten met een eerste psychose en een controlegroep van 517 personen zonder psychose, die meededen aan de multicenter-EUGEI-studie (European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions). Ze bepaalden met de *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) of de deelnemers voor hun 18de levensjaar misbruikt waren (seksueel, lichamelijk en emotioneel)

of verwaarloosd (lichamelijk en emotioneel). In het bloed van de deelnemers werd gekeken naar de methylering van 614.719 CpG-plekken. Dit zijn plekken die verspreid zijn over het gehele genoom en waar in de DNA-sequentie cytosine (C) gevolgd wordt door guanine (G). Ingrijpende jeugdervaringen waren voor de gehele groep geassocieerd met een verhoogd risico op een psychose (OR: 1,68; 95%-BI: 1,44- 1,96). DNA-

methylatie op verschillende plekken in het DNA bleek de relatie tussen psychose en CTQ-scores gedeeltelijk te verklaren. Deze locaties in het DNA bevonden zich onder andere in genen die een rol spelen bij het immuunsysteem en het functioneren van mitochondriën. De verklarende rol van DNA-methylatie hield echter geen stand toen de auteurs corrigeerden voor het feit dat ze erg veel statistische testen uitvoerden.

#### LITERATUUR

1 Alameda L, Liu Z, Sham PC, e.a. Exploring the mediation of DNA methylation across the epigenome between childhood adversity and First Episode of Psychosis-findings from the EU-GEI study. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 2095-106.

### MICRO-RNA VOORSPELLEND VOOR HET SUCCES VAN ECT

RNA is een kopie van DNA, dat nodig is om het DNA te vertalen naar eiwitten. Maar een deel van het RNA codeert niet voor een eiwit. Deze hele kleine stukjes van 21 tot 23 nucleotiden lang, ook wel micro-RNA genoemd, kunnen binden aan RNA dat wel voor een eiwit codeert, namelijk mRNA. Hierdoor kan het mRNA niet afgelezen worden en komt een eiwit niet of minder tot expressie. Eén enkel micro-RNA kan wel honderden stukjes mRNA beïnvloeden. Een gebrek of overvloed aan een specifiek micro-RNA bepaalt mogelijk hoe patiënten met therapieresistente depressie reageren op elektroconvulsie therapie (ECT). Kaurani en collega's onderzochten dit en rapporteerden hun resultaten in *Translational Psychiatry*.<sup>1</sup>

Bij 64 patiënten met therapieresistente depressie namen de onderzoekers voorafgaand aan een ECT-behandeling bloed af. Dit deden ze opnieuw een dag na de eerste en de laatste ECT-

sessie. Patiënten kregen gemiddeld 12 behandelingen. Bijna 2 op de 3 patiënten reageerden goed op de ECT-behandeling (responders). Hun score op de *Montgomery-Åsberg Depression Rating*

*Scale* (MADRS) was na afloop van de behandelreeks met  $\geq 50\%$  afgenomen. In de bloedmonsters werd gekeken naar de expressieniveaus van 166 verschillende micro-RNA's. Voor de start van de behandeling bleek één micro-RNA, miR-223-3p, minder tot expressie te komen bij ECT-responders dan bij non-responders. Ook bleek het expressieniveau van miR-223-3p de behandeluitkomst te voorspellen (AUC: 0,76). Na afloop van de behandeling vonden de onderzoekers geen verschillen meer in expressieniveau van miR-223-3p tussen beide groepen. Dit betekent mogelijk dat ECT het expressieniveau van miR-223-3p beïnvloedt bij patiënten met lage expressieniveaus.

MicroRNA miR-223-3p reguleert voornamelijk ontstekingsgerelateerde processen in het lichaam. Volgens de auteurs wijzen de resultaten er dan ook op dat het immuunsysteem anders

werkt bij responders dan bij non-responders. In de toekomst kan informatie over micro-RNA's mogelijk helpen bij het selecteren van patiënten die baat hebben bij ECT.

## LITERATUUR

- 1 Kaurani L, Besse M, Methfessel I, e.a. Baseline levels of miR-223-3p correlate with the effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Transl Psychiatry* 2023; 13: 294.

---

## PRENATALE STRESS EN LATERE PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN BIJ HET KIND: DNA-METHYLATIE ALS ONDERLIGGENDE MECHANISME?

**Stressvolle gebeurtenissen tijdens de zwangerschap kunnen de ontwikkeling van het kind nadelig beïnvloeden. Het onderliggende mechanisme is grotendeels onbekend. Maar DNA-methylatie speelt hierbij waarschijnlijk een rol. Dat schrijven Kotsakis Ruehlmann en collega's naar aanleiding van hun meta-analyse, gepubliceerd in *Molecular Psychiatry*.<sup>1</sup>**

Voor de meta-analyse gebruikten de onderzoekers gegevens van 5496 moeder-kindparen. Zij deden mee aan tien verschillende longitudinale onderzoeken in Europa, Noord-Amerika en Zuid-Afrika, waaronder het Nederlandse Generation R-onderzoek. De moeders vertelden via een vragenlijst over stressvolle gebeurtenissen die ze hadden meegemaakt tijdens de zwangerschap. Deze omvatten conflicten met familie of vrienden, fysiek, seksueel of emotioneel misbruik, het overlijden van een vriend of familielid, geschillen met de partner en financiële

problemen. Bij de geboorte van het kind verzamelden de onderzoekers navelstrengbloed. Hiermee keken ze naar de methylering van 364.678 CpG-plekken, verspreid over het gehele genoom. Verhoogde blootstelling aan stress tijdens de zwangerschap bleek geassocieerd te zijn met veranderingen in DNA-methylatie op één plek in het DNA van de nakomelingen, namelijk bij cg26579032. In alle meegenomen onderzoeken, behalve een, ging het hierbij om een afname in DNA-methylatie. Cg26579032 bevindt zich op chromo-

soom 11, nabij het *ALKBH3*-gen (*alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase AlkB homolog 3*). Uit een aanvullende analyse per stressvolle gebeurtenis bleek dat vooral conflicten met familie of vrienden, misbruik en het overlijden van een vriend of familielid geassocieerd waren met andere methylering van verschillende plekken van het DNA. Deze plekken lagen het dichtst bij genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en het functioneren van zenuwcellen in de hersenen. Eerder onderzoek vond een associatie tussen het *ALKBH3*-gen en schizofrenie. Het potentiële nut van gegevens over DNA-methylatie als indicator voor prenatale stress moet nog blijken.

## LITERATUUR

- 1 Kotsakis Ruehlmann A, Sammallahti S, Cortés Hidalgo AP, e.a. Epigenome-wide meta-analysis of prenatal maternal stressful life events and newborn DNA methylation. *Mol Psychiatry* 2023; doi: 10.1038/s41380-023-02010-5.

---

## AUTISME EN EPIGENETISCHE VERANDERINGEN IN SPERMA

**Of iemand wel of geen autisme krijgt, wordt grotendeels genetisch bepaald, maar is ook afhankelijk van omgevingsfactoren. Feinberg en collega's onderzochten of epigenetische veranderingen in sperma samenhangen met autistische kenmerken bij kinderen. Zij rapporteerden hun bevindingen in *Molecular Psychiatry*.<sup>1</sup>**

De onderzoekers includeerden 45 zwan- gere vrouwen die al minstens één kind hadden met autismspectrumstoornis (ASS). Ze volgden de baby's vanaf de geboorte tot 36 maanden daarna. Bij aanvang van het onderzoek verzamelden de onderzoekers ook spermamonsters van de vaders. Hiermee keken ze naar de methylering van het DNA in de spermacellen. Sociale vaardigheden van de kinderen, na 36 maanden, werden door de moeders in kaart gebracht met de *Social Responsiveness Scale* (SRS). De vaders vulden de volwassenenversie van deze vragenlijst in. Hogere scores

duiden op meer problemen en meer autistische kenmerken. De SRS-scores van de kinderen bleken geassocieerd te zijn met de DNA-methylatie op bijna honderd verschillende plekken in het DNA van de vaders. De genen gerelateerd aan deze plekken, waaronder het *WW domain containing oxidoreductase (WWOX)*-gen, spelen vooral een rol bij de ontwikkeling van nieuwe zenuwcellen en het functioneren van synapsen, oftewel de verbindingen tussen twee (zenuw)cellen. Wijzigingen in het *WWOX*-gen zijn eerder in verband gebracht met ASS en verstandelijke

beperkingen. De onderzoekers vonden ook dat DNA-methylatie op 14 plekken in het DNA van de vaders gerelateerd was aan hun SRS-scores. Dit betrof voornamelijk genen die geassocieerd zijn met embryonale ontwikkeling, celdifferentiatie en de overdracht van signalen tussen zenuwcellen. Epigenetische veranderingen bij de vader lijken van belang te zijn bij het ontstaan van autistische kenmerken bij hun kinderen. Volgens de auteurs ondersteunen hun bevindingen dan ook de bijdrage van het erfelijk materiaal van de vader aan het risico op ASS bij hun nakomelingen.

## LITERATUUR

- 1 Feinberg JJ, Schrott R, Ladd-Acosta C, e.a. Epigenetic changes in sperm are associated with paternal and child quantitative autistic traits in an autism-enriched cohort. *Mol Psychiatry* 2023; doi: 10.1038/s41380-023-02046-7.

C.F.M. van Hooijdonk, wetenschapsredacteur