

Genetische studies

GENETISCHE OVEREENKOMSTEN TUSSEN ADHD EN RISICOVOL GEDRAG

Mensen met een psychiatrische stoornis, waaronder aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD), vertonen relatief vaak risicovol gedrag; gedrag waarbij men een grotere kans loopt op negatieve gevolgen, zoals door rood rijden, roken of onveilige seks. Hoe risicovol gedrag ontstaat kan verschillen, omdat elke psychiatrische stoornis andere gedragskenmerken heeft. Om te begrijpen hoe risicovol gedrag ontstaat bij ADHD, onderzochten Chen en collega's de genetische link tussen de twee. Zij publiceerden de resultaten in de *Journal of Affective Disorders*.¹

Met twee grote genoombrede associatiestudies (GWAS), met data van bijna 700.000 Europeanen, vonden de auteurs een matig sterk positief genetisch verband tussen ADHD en risicovol gedrag ($r = 0,35$). Dit betekent dat mensen die aanleg hebben voor ADHD ook vaker aanleg hebben voor risicovol gedrag. Uit een genoombrede meta-analyse bleek vervolgens dat 21 specifieke vari-

aties in het DNA (single-nucleotidepolymorfismen; SNP's) zowel geassocieerd zijn met ADHD als met risicovol gedrag. De sterkste associaties werden gevonden voor SNP's nabij genen die een rol spelen bij de hersenfunctie, zoals het *CADM2*-gen en het *FOXP2*-gen. Deze genen spelen respectievelijk een rol bij beloning/verslaving en spraakstoornissen/taalontwikkelingsachterstanden.

Ten slotte vonden de onderzoekers met mendeliaanse randomisatie dat ADHD het risico op risicovol gedrag verhoogt (oddsratio (OR): 1,05; 95%-BI: 1,02-1,08). Omgekeerd vonden ze ook dat ADHD twee keer zo vaak voorkomt bij mensen met risicovol gedrag vergeleken met anderen zonder risicovol gedrag (OR: 2,02; 95%-BI: 1,16-3,50). Op basis van deze resultaten benadrukken de auteurs het belang van toekomstige behandelingen die zich richten op mechanismen die bij zowel ADHD als risicovol gedrag een rol spelen.

LITERATUUR

- 1 Chen Y, Liu P, Yi S, e.a. Investigating the shared genetic architecture between attention-deficit/hyperactivity disorder and risk taking behavior: A large-scale genomewide cross-trait analysis. *J Affect Disord* 2024; 356: 22-31.

DNA-SCHADE EN HERSTELMECHANISMEN BIJ MENSEN MET BIPOLAIRE STOORNIS EN HUN FAMILIELEDEN

Het DNA in elke cel van het menselijk lichaam raakt naar schatting tot wel een miljoen keer per dag beschadigd door oxidatie. Herstelmechanismen, zoals base-excisiereparatie, herstellen deze fouten. Als het herstel niet goed verloopt of als er te veel schade ontstaat, kan er blijvende DNA-schade ontstaan. Oxidatieve DNA-schade en afwijkingen in DNA-herstelmechanismen lijken een rol te spelen bij het ontstaan van een bipolaire stoornis. Omdat erfelijke aanleg ook belangrijk is bij deze stoornis, onderzochten Arat Çelik en collega's hoeveel oxidatieve DNA-schade er optreedt en hoe actief bepaalde, bij base-excisiereparatie betrokken genen zijn bij mensen met een bipolaire stoornis, hun familieleden en gezonde controlepersonen. Zij rapporteerden hun bevindingen in *Translational Psychiatry*.¹

Aan het onderzoek deden 46 mensen met een bipolaire stoornis mee die minimaal vier maanden in remissie waren (gemiddelde leeftijd: 35,33 jaar; SD: 7,75; 67,4% vrouw), samen met

41 broers en zussen van deze mensen (gemiddelde leeftijd: 36,46 jaar; SD: 7,86; 61,0% vrouw) en 51 controlepersonen (gemiddelde leeftijd: 34,25 jaar; SD: 7,22; 52,9% vrouw).

De onderzoekers gebruikten vloeistofchromatografie-tandemmassaspectrometrie om het niveau van 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OH-dG), een veelgebruikte marker voor oxidatieve DNA-schade, in urine te meten. Ze ontdekten dat de 8-OH-dG-waarden hoger waren bij personen met een bipolaire stoornis en hun broers en zussen dan bij controlepersonen. Daarnaast bepaalden de onderzoekers de mRNA-expressieniveaus in perifere bloed van verschillende genen die betrokken zijn bij base-excisiereparatie. Hieruit bleek dat, vergeleken met die bij controlepersonen, de expressie van *OGG1* en *APE1* lager was en die van *POLB* hoger bij zowel de personen met een bipolaire stoornis als hun familieleden. De onderzoekers vonden voor de

verschillende uitkomsten geen verschillen tussen familieleden met en zonder een bipolaire stoornis. Ook vonden ze voor het *PARP1*-gen geen verschillen in mRNA-expressieniveaus tussen de drie groepen. Alle analyses werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, BMI, rookgedrag en alcoholgebruik. Volgens de auteurs wijzen de resultaten op een link tussen oxidatieve DNA-schade, verstoorde

base-excisiereparatie-gerelateerde herstelmechanismen en familiale vatbaarheid voor bipolaire stoornissen. De afwijkende expressieniveaus van bij DNA-herstelmechanismen betrokken genen zouden mogelijk bijdragen aan de verhoogde oxidatieve DNA-schade die bij personen met een bipolaire stoornis en hun familieleden werd gevonden. Therapeutische strategieën die gericht zijn op het verbeteren van deze herstel-

mechanismen zouden mogelijk dit risico kunnen verlagen en andere ziektes bij deze groep kunnen voorkomen.

LITERATUUR

- 1 Arat Çelik HE, Yılmaz S, Akşahin İC, e.a. Oxidatively-induced DNA base damage and base excision repair abnormalities in siblings of individuals with bipolar disorder. DNA damage and repair in bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2024; 14: 207.

KLINISCH GEDIAGNOSTICEERDE OCS VOOR DE HELFT BEPAALD DOOR ERFELIJKE FACTOREN

Uit familie- en tweelingstudies blijkt dat obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) voor ongeveer 40 tot 50% erfelijk is. Deze cijfers zijn gebaseerd op zelfrapportages of proefpersonen die niet officieel gediagnosticeerd zijn met OCS. Mataix-Cols en collega's onderzochten de erfelijkheid van klinisch gediagnosticeerde OCS in een groep tweelingen. Hun onderzoek is gepubliceerd in *JAMA Psychiatry*.¹

De onderzoekers gebruikten gegevens van 132.394 tweelingen, geboren tussen 1886 en 2008, uit het Zweeds Tweelingenregister. Bij 633 tweelingparen had minstens één van de twee een officiële OCS-diagnose. De mediane leeftijd bij de eerste OCS-diagnose was 22,34 jaar (IQR: 16,19-34,57). Eeneiige tweelingen bleken vaker allebei OCS

te hebben dan twee-eiige (tetrachorische correlatie eeneiig: 0,52 (95%-BI: 0,40-0,63); twee-eiig: 0,21 (95%-BI: 0,07-0,34)). Hierbij corrigeerden de auteurs voor geslacht en geboortjaar. De kans op OCS werd voor de helft verklaard door genetische factoren, terwijl niet-gedeelde omgevingsfactoren (inclusief meetfouten) de andere helft

verklaarden. Gedeelde omgevingsfactoren (zoals opgroeien in hetzelfde gezin) droegen niet bij aan de kans op OCS. Dit onderzoek laat zien dat de erfelijkheid van klinisch gediagnosticeerde OCS vergelijkbaar is met die gerapporteerd in eerdere studies. Naast genetische factoren spelen ook unieke omgevingsfactoren een belangrijke rol bij het ontstaan van OCS.

LITERATUUR

- 1 Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Beucke JC, e.a. Heritability of clinically diagnosed obsessive-compulsive disorder among twins. *JAMA Psychiatry* 2024; 81: 631-2.

ERFELIJKHEID VOOR AUTISME BIJ MANNEN HOGER DAN BIJ VROUWEN

Autismespectrumstoornissen (ASS) komen vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. Dit komt mogelijk doordat mannen gevoeliger zijn voor erfelijke factoren die bijdragen aan het ontstaan van ASS. Sandin en collega's onderzochten daarom de erfelijkheid van ASS apart voor mannen en vrouwen. Ze rapporteerden hun bevindingen in *JAMA Psychiatry*.¹

De onderzoekers gebruikten gegevens van 1.047.649 kinderen (eenlingen) uit Zweedse gezondheidsregisters, geboren tussen 1985 en 1998. Alle kinderen werden gevolgd tot hun 19de levensjaar. 1,17% van hen kreeg in deze periode een officiële ASS-diagnose (1,51% van de mannen en 0,80% van de vrouwen). De onderzoekers vonden dat kinderen die later geboren werden vaker de diagnose ASS kregen.

De totale erfelijkheid van ASS was 83,2% (95%-BI: 79,3-87,0%). Hierbij hielden de onderzoekers rekening met geboortjaar, zwangerschapsduur en de leeftijd van de ouders. Daarnaast was de erfelijkheid van ASS bij mannen 87,0% (95%-BI: 81,4-92,6%) en bij vrouwen 75,7% (95%-BI: 68,4-83,1%). Het verschil in erfelijkheid tussen mannen en vrouwen werd geschat op 11,3% (95%-BI: 1,0-21,6%). De onderzoekers

vonden geen bewijs voor de invloed van de gedeelde omgeving op het ontstaan van ASS.

De resultaten laten zien dat een groter deel van de ASS-diagnoses bij mannen te verklaren is door erfelijke genetische factoren dan bij vrouwen. Het is mogelijk dat vrouwen minder gevoelig zijn voor erfelijke genetische factoren of juist gevoeliger zijn voor andere risicofactoren. Verschillen in erfelijkheid tussen mannen en vrouwen zijn mogelijk ook toe te schrijven aan fenotypische verschillen tussen deze groepen. Dit moet in toekomstig onderzoek verder onderzocht worden.

LITERATUUR

- 1 Sandin S, Yip BHK, Yin W, e.a. Examining sex differences in autism heritability. *JAMA Psychiatry* 2024; 81: 673-80.

Carmen van Hooijdonk, wetenschapsredacteur