

Psychiatrie en genetica: de lange weg van laboratorium naar spreekkamer

E. Van Assche, K. Van de Woestyne, A.A. Van Elburg, T.K. Birkenhäger, J.J. Luykx, J.R. Zinkstok

‘Genetica, wat heb ik daar nou aan in de praktijk?!’ Als u zo denkt, is dit nummer juist voor u. Gezien de vele ontwikkelingen op het gebied van de psychiatrische genetica en de concrete consequenties die deze kunnen hebben, denken wij dat het tijd is om psychiaters in Nederland en Vlaanderen hierin mee te nemen. Daarbij geeft het themanummer ons de gelegenheid te laten zien welke toonaangevende rol wetenschappelijk onderzoek uit Nederland en Vlaanderen speelt.

Een goed begrip van genetica in de psychiatrie kan belemmerd worden door haar complexiteit. Dat geldt voor de methodes van onderzoek, voor de kennis die nodig is van basale genetische processen en voor de interpretaties van de bevindingen, zowel wetenschappelijk als vertaald naar de praktijk. We hebben ernaar gestreefd de artikelen zo toegankelijk mogelijk te maken. Wij hopen dat dat gelukt is, maar wellicht vergen sommige onderdelen een zekere inspanning van de lezer. Wij hebben echter de overtuiging dat dit de moeite waard is voor de hedendaagse en toekomstige psychiater.

Implicaties voor diagnostiek?

Er is in de afgelopen twintig jaar veel gebeurd. We weten inmiddels zeker dat alle psychiatrische aandoeningen een erfelijke component hebben en dat de genetische architectuur ‘polygenetisch’ is. Dat betekent dat vele kleine genetische varianten tezamen het risico op een psychiatrische aandoening bepalen. Dit is niet anders dan de genetische architectuur van vele kenmerken zoals lichaamslengte, huidskleur en intelligentie (Smoller 2019), die ook door variatie over het hele genoom bepaald worden.

In de psychiatrie geldt in het bijzonder dat de genetische factoren die het ontstaan van psychiatrische ziekte beïnvloeden, gedeeld worden tussen psychiatrische aandoeningen.

Daarmee overstijgen ze de traditionele diagnostische categorieën, zoals Peyrot e.a. in dit nummer aangeven.

Ook het aantal bekende genetische varianten die ontwikkelingsstoornissen veroorzaken, blijft groeien (Rees & Kirov 2021). Het is goed mogelijk dat u als (kinder-) psychiater de eerste bent die een kind met een onbegrepen ontwikkelingsachterstand ziet. Als u weet bij welke signalen en symptomen genetisch testonderzoek geïndiceerd is, kan dit enorm helpen om genetische diagnoses aan het licht te brengen. Van der Horst e.a. geven praktische handvatten hiervoor.

Het traject na de genetische diagnose is misschien nog wel belangrijker: wat hebben deze kinderen en volwassenen nodig, hoe zorgen we voor goede monitoring en vroege interventie? Vermeulen en Kleefstra, en Van Amelsvoort en Swillen gaan hier dieper op in. Wat dit voor een patiënt zelf kan betekenen, leest u in het ervaringsverhaal van Sara.

Van koelkastmoeder naar polygene risicoscore

De psychiatrische genetica heeft gevolgen voor hoe wij over het ontstaan van psychiatrische ziekten denken. Dit is wel heel duidelijk bij autisme: waar in de jaren 50-60 van de vorige eeuw nog gedacht werd dat ‘koelkastmoeders’ autisme veroorzaakten, spreken we nu over neurobiologische ontwikkelingsstoornissen.

Aanvankelijk baseerde het genetisch onderzoek in de psychiatrie zich voornamelijk op tweeling- en familie-studies. Later werd dit uitgebreid met patiënt-controleopzet van honderden individuen om kandidaatgenen te onderzoeken. Nadat genoombrede analyses mogelijk waren konden duizenden variaties in populaties van meer dan honderdduizend mensen onderzocht worden zoals Abdellaoui en Verweij, en Van Assche en Luykx in hun artikelen laten zien. Inmiddels kunnen we deze

Mogelijk zijn er dus mechanismen die nu nog helemaal niet overwogen worden en zich ver buiten de lichtbundel van de straatlantaarn (onze huidige kennis) bevinden.

varianten samenvoegen tot een ‘polygene risicoscore’ (PRS), waarmee iemands genetisch risico voor een aandoening wordt weerspiegeld.

De verdienste van het Psychiatric Genomics Consortium

Om grote aantallen deelnemers te vergaren, was intensieve samenwerking nodig waarbij onderzoekers uit meer dan 40 landen de krachten (en genetische datasets) bundelden. Het Psychiatric Genomics Consortium (PGC) ontstond rond 2006 vanuit het doel om genetische data te bundelen en met vereende krachten en grote diepgang het onderzoek verder te brengen (Sullivan e.a. 2018). Deze samenwerking is een groot succes geworden met inmiddels meer dan 150 onderzoeksgroepen voor een scala aan psychiatrische ziektes (www.med.unc.edu/pgc/). Meer hierover vindt u in het interview met Danielle Posthuma.

Straatlantaarneffect

Veel weten we ook nog niet: zo richt het meeste onderzoek zich alleen op het coderende deel van het genoom. Maar er zijn ook variaties in het niet-coderende DNA; genen en omgeving kunnen met elkaar interacteren; en er bestaan effecten van kleine verschillen in hoe eiwitten gevouwen zijn (zie de bijdrage van Rutten e.a. in dit nummer). We weten niet wat we niet weten of nog niet kunnen zien.

In de woorden van de ‘straatlantaarnparabel’: In een donkere straat loopt een man bij het licht van een straatlantaarn zijn verloren sleutels te zoeken. Een voorbijganger helpt de man met zoeken. Na een tijdje vraagt hij ‘Weet u zeker dat u uw sleutels hier bent verloren?’ De man antwoordt: ‘Nee, maar hier is tenminste genoeg licht om iets te kunnen zien!’

Er wordt in de psychiatrische genetica wel gesproken over de zogenoemde ‘*missing heritability*’, d.w.z. het verschil tussen de hoge erfelijkheidsschatting vanuit familiestudies en de relatief kleine verklaarde variantie op basis van genoomwijde associatiestudies voor o.a. bipolaire stoornissen of schizofrenie. Mogelijk zijn er dus mechanismen die nu nog helemaal niet overwogen

worden en zich ver buiten de lichtbundel van de straatlantaarn (onze huidige kennis) bevinden.

Wat staat de psychiatrische genetica te doen?

Wij zien drie uitdagingen waar de psychiatrische genetica nu voor staat. Ten eerste de vertaling naar de praktijk, zoals de klinische betekenis van polygene risicoscores. Behoudens methodologische en technische knelpunten spelen hierbij essentiële, maar nog niet goed uitgekristalliseerde ethische afwegingen (zie ook Zinkstok e.a.).

Ten tweede bestaan de cohorten voor genetisch onderzoek vooral uit mensen van Noord-Europese afkomst; andere werelddelen zijn sterk ondervertegenwoordigd. Alhoewel aannemelijk is dat veel dezelfde genetische risicovarianten van toepassing zijn in verschillende populaties (Lam e.a. 2019; Martin e.a. 2019), is het nodig dit daadwerkelijk vast te stellen. Ook is het mogelijk dat specifieke risicofactoren alleen in bepaalde populaties aanwezig zijn of een grotere invloed hebben, zoals dat ook bij een aantal somatische aandoeningen het geval is. Ten derde is het hard nodig om patiënten en families beter te betrekken bij het onderzoek. Recent werd dat nog eens pijnlijk duidelijk toen een ambitieuze studie naar genetische oorzaken van autisme gestaakt moest worden vanwege protesten vanuit de autismegemeenschap. Zij zagen de studie als vorm van ‘eugenetica’ en een poging tot het ‘verwijderen van neurodiversiteit uit de populatie’ (zie <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02602-7>). Daarbij interpreteren veel mensen ‘genetisch’ als ‘deterministisch’, en vrezen dat dit hoop en veerkracht weg kan nemen. Het is daarom essentieel dat wetenschappers, psychiaters, patiënten en families die te maken hebben met psychiatrische aandoeningen veel vroeger met elkaar in gesprek komen over de vraagstelling van onderzoek en mogelijke betekenis van uitkomsten.

Verbindende menselijkheid

Een themanummer over psychiatrie en genetica kan ook in het onderzoeksveld discussie oproepen. Genetica lijkt namelijk het aloude *nature-nurture* debat bloot te leggen, verwant aan het lichaam-geestdualisme.

AUTEURS

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

Kris Van de Woestyne, psychiater en onderzoeker, KU Leuven.

Annemarie A. van Elburg, psychiater, Altrecht-Rintveld en Co-eur, hoogleraar Klinische Psychopathologie, Faculteit Sociale Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

Tom K. Birkenhäger, psychiater, afd. Psychiatrie, Erasmus MC, Rotterdam.

Jurjen J. Luykx, onderzoeker, afd. Psychiatrie, Maastricht UMC+, Universiteit Maastricht, afd. Psychiatrie en Translationele Neurowetenschappen, Hersencentrum UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, en Stichting Brainclinics, Nijmegen; en psychiater en hoofddoelpleider psychiatrie, GGNet, Warnsveld.

Janneke R. Zinkstok, psychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie, Radboudumc Nijmegen, en Karakter kinder- en jeugdpsychiatrie, Nijmegen.

Correspondentie

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

Geen strijdige belangen meegedeeld.

LITERATUUR

- Chawner SJ, Watson CJ, Owen MJ. Clinical evaluation of patients with a neuropsychiatric risk copy number variant. *Curr Opin Genet Dev* 2021; 68: 26-34.
- Lam M, Chen CY, Li Z, e.a. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat Genet* 2019; 51: 1670-8.
- Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, e.a. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet* 2019; 51: 584-91.
- Rees E, Kirov G. Copy number variation and neuropsychiatric illness. *Curr Opin Genet Dev* 2021; 68: 57-63.
- Smoller JW. Psychiatric genetics begins to find its footing. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 609-14.
- Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, e.a. Psychiatric genomics: An update and an agenda. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 15-27.

In de Nederlandse psychiatrie zien we ook deze tweedeling: neurobiologisch onderzoek baseert zich vooral op grote datasets met informatie over genen, hersenanatomie of ceileigenschappen, en is soms ver verwijderd van de klinische praktijk. Dit onderzoek lijkt los te staan van het belang van persoonlijke ervaringen waar de herstelbeweging voor staat. Echter, het negeren van neurobiologische oorzaken kan remmend werken op het ontwikkelen van nieuwe en meer werkzame therapeutische interventies.

Overstijgend geldt dat - los van neurobiologische bepaaldheid - het meemaken van een psychiatrische aandoening pas betekenis krijgt in de menselijke relationele ervaring en sociale context. Juist als psychiaters hebben wij de opdracht om beide perspectieven te blijven verbinden, uitgaande van de stem van de individuele patiënt en naasten. De twee ervaringsverhalen van Sara en Tom in dit nummer zijn hiervan een voorbeeld. Welke achtergrond we ook hebben, het menselijk perspectief is leidend.