

De verborgen bouwstenen in de psychiatrie

De verborgen bouwstenen in de psychiatrie

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
Hoogleraar Genetics in Psychiatry
aan de Faculteit der Geneeskunde
van de Universiteit van Amsterdam
op 25 januari 2013

door

Prof. Dr. E.M. Derks

 VOSSIUSPERS UVA

Dit is oratie 462, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Opmaak: JAPES, Amsterdam

© Universiteit van Amsterdam, 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Mevrouw de Rector Magnificus,
Mijnheer de Decaan,
Leden van het curatorium van de leerstoel 'Genetics in Psychiatry',
Leden van de Raad van Bestuur van het AMC,
Leden van het bestuur van de Stichting Volksbond Rotterdam,
Zeer geachte collegae en toehoorders,
Lieve vrienden en familie,*

Algemene introductie, de wondere wereld van de genetica (pilaren lutherse kerk)

Femke! Zeno! Komen jullie eens beneden! Zijn jullie fijn aan het spelen? Goed zo. Ik heb een spelletje bedacht. Er is iets verstopt en als jullie het vinden, dan krijgen jullie een spekje, goed? Ok. Wat ik verstopt heb? Dat weet ik eigenlijk niet zo goed, om heel eerlijk te zijn heb ik het zelf niet verstopt. Door wie het dan verstopt is? Dat weet ik niet, door god, of door de evolutie? Het maakt niet veel uit wie het verstopt heeft, als jullie het maar vinden. En hoeveel dingen er verstopt zijn? Nou, in ieder geval niet 1 ding, waarschijnlijk heel veel, ongeveer 10,000 dingen misschien? Kijk, je moet je het zo voorstellen. Stel je hebt een heeele grote berg met knuffels, wel 10 miljoen en dan moet je in die berg de 10,000 juiste knuffels vinden. Of de knuffels die je moet vinden een speciale kleur hebben? Nee, waarschijnlijk niet, gewoon goed zoeken ok? O, jullie willen weer verder gaan spelen? Ok. Ga maar verder spelen dan. Hier, een spekje, dan zoek ik zelf wel weer verder.

Ik wil u vandaag meenemen op een zoektocht naar de verborgen bouwstenen in de psychiatrie. De bouwstenen welke bijdragen aan het ontwikkelen van psychiatrische aandoeningen. En ik zal me daarbij vooral richten op een specifiek soort bouwstenen, namelijk de bouwstenen welke reeds bij de oorsprong van een pasgeborene aanwezig zijn: de genetische bouwstenen. De genetische bouwstenen van de mens kunt u vergelijken met de bouwstenen zoals we deze ook terugvinden binnen de architectuur. Kijkt u eens goed om u heen, deze kerk werd voor het eerst in gebruik genomen in 1633. Om plaats te kunnen bieden aan grote groepen mensen, werden er 3 galerijen gebouwd welke worden ondersteund door pilaren. De stenen, het cement, het fundament en het

architectonische ontwerp hebben gezamenlijk geleid tot een stevig gebouw. Er waren echter ook invloeden van buiten welke het gebouw bedreigden. In 1925 werd het Spui gedempt en verzakte de fundering. De architect Dhr. Kok liet toen de zerkenvloer lichten en de graven moesten worden geruimd.

Ook het ontwikkelen van een psychiatrische aandoening wordt door verschillende factoren beïnvloed. Naast de genetische kwetsbaarheid, welke beschouwd kan worden als een zwak architectonisch ontwerp, zijn ook omgevingsfactoren van belang. Dat erken ik en zonder het belang van omgevingsfactoren teniet te willen doen, zal ik me tijdens deze rede vooral richten op het begrijpen van de genetische kwetsbaarheid. Waarom zijn sommige mensen veel beter bestand tegen stress of vervelende gebeurtenissen dan andere mensen? Waarom heeft de één een veel grotere kans om tijdens zijn leven een psychiatrische aandoening te ontwikkelen dan een ander?

De bouwstenen

De complexiteit van de genetische architectuur van psychiatrische aandoeningen kan alleen begrepen worden wanneer we meer kennis hebben over de genetische bouwstenen en over de manier waarop deze bouwstenen georganiseerd zijn. De allerkleinste genetische bouwstenen zijn de 4 nucleotiden, de letters van het genetische alfabet: de A, C, T en G. Een set van drie nucleotiden codeert samen voor 1 aminozuur zoals u hier kunt zien. De reeks ATG geeft bijvoorbeeld informatie voor de inbouw van het aminozuur methyonine, ook wel het startcodon genoemd. Een stukje DNA met een bepaalde basenreeks, bv ATG-CTA-GGC geeft de opdracht om drie aminozuren (methyonine-leucine-glycine) met elkaar te verbinden tot een (zeer klein) eiwit.

Een DNA-molecuul bestaat uit twee zeer lange kettingen van nucleotiden. Er zijn twee complementaire DNA strengen welke een dubbele helix vormen zoals hier weergegeven. Binnen de cel is het DNA georganiseerd in lange structuren, de chromosomen. De mens heeft 23 paren chromosomen. Binnen deze chromosomen bevinden zich de genen, kleinere stukken DNA welke een functie hebben voor een individu.

Binnen de chromosomen wordt onderscheid gemaakt tussen het exoom, dat deel van de genetische code wat vertaald wordt naar eiwit, de intronen: genetische code wat wel binnen een gen ligt maar niet direct codeert naar eiwit en de genetische code welke zich buiten de genen bevindt. Slechts 1% van het DNA behoort tot het exoom en komt tot expressie. Alles wat buiten het exoom ligt codeert niet voor eiwitten. Voorheen werd dit niet-coderende deel van het DNA: junk DNA genoemd, het overschot wat ooit in de evolutionaire geschie-

denis wel een functie had maar op dit moment slechts een nutteloos restant is. Sinds enige jaren weten we dat dit niet het geval is. De genetische bouwstenen zijn op een meer complexe manier georganiseerd dan we verwacht hadden en ook de genetische code welke zich niet binnen het coderende deel van een gen bevindt kan invloed hebben op de expressie van genen. Genetische veranderingen in het DNA, zowel in het coderende als in het niet-coderende gedeelte, kunnen het risico op het krijgen van een psychiatrische aandoening vergroten.

Ik verwees al een aantal keer naar het 'tot expressie komen van genetische informatie', wat bedoel ik daarmee? De genetische code kan beschouwd worden als een boek met informatie. Alleen wanneer het boek gelezen wordt, en er een eiwitproduct gevormd wordt op basis van de genetische code, komt de informatie welke in dit boek is opgeslagen tot uiting. Het tot expressie komen van een gen bestaat uit 2 verschillende stappen. Ten eerste wordt de genetische code welke opgeslagen ligt in het DNA gelezen en wordt de code gecopieerd naar RNA. Vervolgens wordt de code in het RNA vertaald naar eiwitten. Het is niet mijn bedoeling om de details van deze processen te bespreken. De belangrijkste boodschap op dit moment is dat de weg van genetische code naar genproduct erg lang is en dat er zeer veel factoren zijn welke invloed hebben op de hoeveelheid genproduct welke wordt aangemaakt.

Een voorbeeld. U ziet hier 2 genetisch identieke muizen. Deze muizen hebben beide dezelfde genetische mutatie welke een knik in de staart veroorzaakt. Echter, de muis aan de rechterkant heeft een normale staart, zonder knik, terwijl de muis aan de linkerkant wel een knik in de staart heeft. Wat is hier aan de hand? Een genetische mutatie veroorzaakt de knik, en de genetische code van deze 2 muizen is identiek. Hoe ontstaat dan dit verschil? Het verschil ontstaat door genetische veranderingen. Deze veranderingen hebben geen effect op de genetische code, maar op de manier waarop de genetische code vertaald wordt naar eiwitten. Dit wordt een epigenetisch proces genoemd wat eruit bestaat dat een methylgroep aan een DNA-molecuul wordt toegevoegd. Hierdoor verandert de structuur van het DNA waardoor de code niet meer gelezen kan worden en niet gecopieerd kan worden naar RNA.

Doordat de genetische code van de muis aan de rechterkant gemethyleerd is, kan het gen niet tot expressie komen en veroorzaakt bij deze muis niet de geknikte staart. Het verschil in methylatieniveau van deze 2 muizen verklaart het verschil. De verschillen in methylatieniveaus zijn ontstaan door verschillen in de omgeving en dit is ook een mooi voorbeeld hoe genen en omgeving samenwerken en allebei belangrijk zijn voor het verklaren van individuele verschillen.

Doelen van genetisch onderzoek: voorspellen en biologisch begrijpen

Goed, ik heb u verteld over de specifieke bouwstenen waar we naar op zoek zijn en heb enig inzicht gegeven hoe deze bouwstenen georganiseerd zijn binnen chromosomen. Ook weten we nu dat de genetische code welke niet vertaald wordt naar eiwit, en daarom strikt genomen zelf geen bouwsteen is, wel invloed kan hebben op de manier waarop de genetische bouwstenen een gebouw vormen. Voordat ik u verder meeneem op deze intensieve zoektocht, wilt u misschien weten wat het doel is van deze reis. Wat heeft het voor nut om op zoek te gaan naar de bouwstenen van psychiatrische aandoeningen? Kunt u uw tijd niet beter besteden? Wat levert zo'n zoektocht op, in het geval van succes?

Er zijn 2 belangrijke redenen om u mee te laten voeren op deze reis. Ten eerste wilt u misschien kunnen voorspellen of u zelf risico loopt op het krijgen van een psychiatrische aandoening. Wat is de kans dat u tijdens uw leven een verslaving zult ontwikkelen? En wat is de kans dat uw partner, uw zoon of uw dochter een verslaving ontwikkelt? Aan alcohol? Drugs? Eten? Of internetgames? (dia XX). Wat is de kans dat iemand een obsessieve-compulsieve aandoening krijgt? En steeds zijn handen wast, en daar iedere dag urenlang mee bezig is? Wanneer we aan het einde van onze zoektocht de bouwstenen van deze aandoeningen kennen, zijn we dan ook in staat om te voorspellen wie extra zorg nodig heeft? Of welke groep jongeren beter helemaal geen alcoholische drankjes kunnen drinken omdat zij een grote kans hebben om verslaafd te raken?

Wanneer we de bouwstenen, de genetische code welke leidt tot een aandoening, volledig kennen, hoe goed kunnen we dan voorspellen? Wat is het maximaal haalbare? Tweelingonderzoek geeft ons meer inzicht in deze vragen. We nemen als voorbeeld schizofrenie, een ernstige psychiatrische aandoening. Wanneer iemand een 1-eiige tweelingbroer- of tweelingzus heeft met schizofrenie, met wie 100% van het genetisch materiaal gedeeld wordt, dan is de kans dat diegene zelf ook schizofrenie krijgt ongeveer 50%. Dat betekent dus ook dat wanneer we de bouwstenen allemaal gevonden hebben, en de variaties in de genetische code welke schizofrenie veroorzaken bekend zijn, we nooit beter zullen kunnen voorspellen dan 50%. Op dit moment, op basis van de bouwstenen die nu bekend zijn, kunnen we ongeveer 12% van de verschillen in schizofrenie tussen mensen verklaren. Het overige deel van de bouwstenen is nog onbekend en wordt ook wel omschreven als de 'missing heritability' oftewel de 'ontbrekende erfelijkheid'. Deze 12% komt ongeveer overeen met de volgende cijfers. In de algemene populatie is de kans om schizofrenie te krijgen 1% ter-

wijl de kans in de genetisch kwetsbare groep verhoogd is met een factor 2.5, de kans om schizofrenie te krijgen is dan niet 1% maar 2.5%. Nog steeds is de kans om geen schizofrenie te krijgen, ook in de genetisch kwetsbare groep, veel groter. De positieve predictieve power, de kans dat iemand schizofrenie krijgt gegeven dat hij of zij deel uitmaakt van de genetisch kwetsbare groep is dan ook laag: slechts 2.5%. Andersom bekeken, de sensitiviteit van deze test, de kans dat iemand die schizofrenie heeft, ook daadwerkelijk tot de genetisch kwetsbare groep behoort is redelijk groot, namelijk 71%. Echter, de specificiteit van deze test, de kans dat iemand die geen schizofrenie heeft, ook daadwerkelijk tot de genetisch beschermde groep behoort, is slechts 50.4%. Geen arts zal een klinische test met een specificiteit van 50.4% willen gebruiken, de test is op individueel niveau niet informatief. We kunnen op basis van deze test niet goed voorspellen of iemand schizofrenie zal krijgen.

	Genetisch kwetsbare groep	Genetisch beschermde groep	Totaal
Schizofrenie	2.5	1	3.5
Geen schizofrenie	97.5	99	196.5
Totaal	100	100	200

Sensitiviteit: $2.5/3.5=71\%$

Specificiteit: $99/196.5=50.4\%$

Een ander voorbeeld, de kans om ooit in je leven verslaafd te raken aan alcohol is ongeveer 10%. Wanneer we weer aannemen dat de kans om alcoholverslaving te krijgen in de genetisch kwetsbare groep met een factor 2,5 verhoogd is, zal in deze genetisch kwetsbare groep 25 op de 100 mensen verslaafd raken. Hoe goed kunnen we voor 1 individu dan voorspellen of hij/zij wel of geen alcoholverslaving krijgt? De sensitiviteit van deze test blijft gelijk, 71% en de specificiteit gaat iets omhoog maar is met 54% nog steeds erg laag.

	Genetisch kwetsbare groep	Genetisch beschermde groep	Totaal
Alcohol verslaving	25	10	35
Alcohol verslaving	75	90	165
Totaal	100	100	200

Sensitiviteit: $25/35=71\%$

Specificiteit: $90/165=54.5\%$

Dit betekent dat we op populatieniveau weliswaar een belangrijke risicofactor hebben geïdentificeerd maar voor een individu is de kans op een juiste voorspelling nog steeds erg klein. Toch is er een enorme markt voor het uitvoeren van genetische tests hoewel het voor de meeste mensen moeilijk zal zijn om kansen op de juiste manier te interpreteren.

Op groepsniveau vormt de genetica, welke kan leiden tot een 2,5 maal verhoogd risico op een ernstige aandoening, een belangrijke factor. Ik wil u meenemen in het volgende gedachte-experiment. Stel dat we in de toekomst bij de geboorte van alle baby's een genetische test uitvoeren en op basis van deze test een groep baby's identificeren bij wie het risico op alcoholverslaving met een factor 2,5 verhoogd is. Welke mogelijkheden biedt ons dat? En brengt een dergelijke test ook risico's met zich mee? We kunnen deze kennis gebruiken om de baby's met een verhoogd risico extra te beschermen. Wanneer we hun ouders, en op latere leeftijd ook henzelf, op de hoogte brengen van dit verhoogde risico en hen bijvoorbeeld aanraden om erg voorzichtig te zijn met het gebruik van alcohol of zelfs jaarlijkse onderzoeken inplannen zodat snel ingegrepen kan worden bij signalen van misbruik, dan zou dit het risico op het ontstaan van alcoholverslaving kunnen verkleinen.

Deze kennis kan natuurlijk ook risico's met zich meebrengen. Wanneer de gegevens beschikbaar zouden zijn voor verzekeringsmaatschappijen, of toekomstige werkgevers, dan kan dit negatieve consequenties hebben. Verzekeringsmaatschappijen zouden de zorgpremie kunnen verhogen in deze groep en werkgevers zouden misschien liever iemand anders aannemen, ook al is de test slechts in zeer beperkte mate voorspellend op individuele basis. Daarom is

het belangrijk dat wetgeving ontwikkeld wordt, om ervoor te zorgen dat we de kennis kunnen gebruiken, maar dat deze niet misbruikt kan worden. Minister Schippers van volksgezondheid heeft onlangs een wetsvoorstel ingediend waarin staat dat patiënten zelf moeten kunnen kiezen wie in hun dossier mag kijken en waarin zorgverzekeraars die in een digitaal dossier kijken zwaar bestraft zullen worden. Dat is in ieder geval een stap in de goede richting.

Er is nog een tweede doel van deze zoektocht, welke voor mij persoonlijk nog belangrijker is. Dit is het begrijpen van de biologische processen welke een rol spelen bij het ontstaan van een psychiatrische aandoening. Wanneer we de bouwstenen kennen, dan kunnen we vervolgonderzoek doen waarbij we de functie van deze bouwstenen verder onderzoeken. En wanneer we de biologische processen begrijpen dan kunnen we ook onderzoeken hoe we op deze processen kunnen ingrijpen, ze kunnen veranderen wanneer de processen niet goed verlopen en tot ziekte leiden. Met andere woorden, kennis over de bouwstenen en de bijbehorende processen zal leiden tot het ontwikkelen van optimale interventies. Maar zo ver is het nog niet, we gaan op zoek!

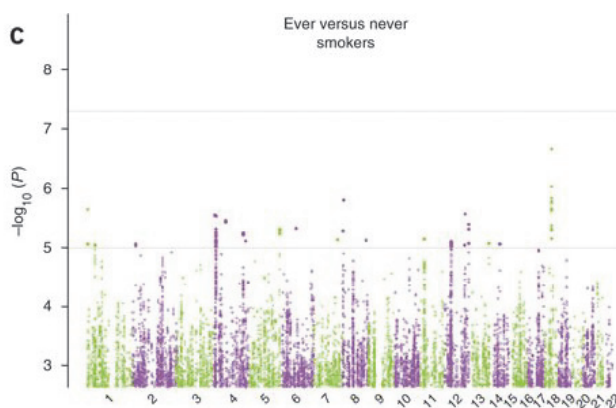
De architectuur

We zijn op een zoektocht naar de bouwstenen van psychiatrische aandoeningen. De genetische code van de mens is in kaart gebracht. Desondanks kennen we nog niet alle specifieke genen welke leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van een alcoholverslaving of het ontwikkelen van dwangmatig gedrag, zoals we dat zien bij mensen met een obsessieve compulsieve aandoening. We moeten binnen de 3164.7 miljoen nucleotiden, de reeks van de letters A, C, T en G, gaan zoeken naar de genetische variaties welke leiden tot ziekte. Ergens in het genoom heeft een verandering plaatsgevonden, de nucleotide A is bijvoorbeeld vervangen door een nucleotide T waardoor de reeks van 3 nucleotiden verandert en codeert voor een ander aminozuur. Doordat het verkeerde aminozuur wordt ingebouwd, kan het eiwit mogelijk minder goed zijn werk doen. Maar hoe vinden we de genetische variant welke leidt tot ziekte tussen het grote aantal genetische variaties die iedere persoon heeft. Wat het nog complexer maakt is dat we inmiddels weten dat een enkele verandering in de genetische code niet tot ziekte zal leiden. Psychiatrische aandoeningen zijn zogenaamde polygene aandoeningen. Ik zal het probleem illustreren aan de hand van een voorbeeld. Ik laat u 2 bouwwerken zien, ontworpen door een beroemde architecte. Als u zelf kinderen of kleinkinderen heeft kent u deze torens misschien. Aan de linkerkant ziet u een toren gebouwd van kapla; aan de rechterkant ziet u een toren gebouwd met djenga.



Kapla bestaat uit een groot aantal vrij dunne houten latjes, allemaal met hetzelfde formaat. Het aantal mogelijke creaties is oneindig. Wanneer uit het kaplagebouw aan de linkerkant 1 latje verwijderd wordt zal het gebouw zeer waarschijnlijk in elkaar storten, op deze manier. Djenga wordt opgebouwd met houten staafjes, wat dikker dan de kapla latjes. De djenga toren wordt volgens een vast principe gebouwd; als een rechthoekige toren. Het doel van het spel Djenga is om zoveel mogelijk houten staafjes te verwijderen zonder dat de toren instort. Wat is nu de analogie met de genetische architectuur van psychiatrische aandoeningen? De vraag is of een psychiatrische aandoening ontstaat door een mutatie in 1 gen of door een mutatie in een groot aantal genen. Hoeveel risicogenen zijn betrokken bij het ontwikkelen van een psychiatrische aandoening? We weten al sinds langere tijd dat een aantal verschillende genen een rol speelt. Maar een goede indruk van de gigantische complexiteit hebben we pas sinds enkele jaren gekregen, door het uitvoeren van genomwijde associatie studies. Binnen een Genoomwijde associatie studie wordt een zeer groot aantal, ongeveer 1 miljoen, genetische markers gemeten welke op de 23 chromosoom-paren liggen. Vervolgens wordt onderzocht of de frequentie van deze genetische markers verschilt tussen gezonde mensen en mensen met een psychiatrische aandoening. Ik laat u eerst een voorbeeld zien waarbij 1 genetische marker onder de loep wordt genomen. Hier ziet u 2 groepen mensen weergegeven, patiënten met een psychiatrische aandoening aan de linkerkant en gezonde mensen aan de rechterkant. Personen in geel weergegeven zijn drager van één bepaalde genetische risicovariant terwijl personen in roze weergegeven geen drager zijn van deze risicovariant. U ziet dat patiënten

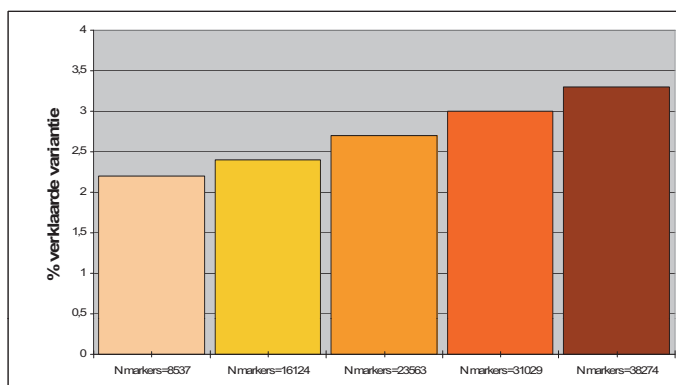
vaker drager zijn van de genetische risicovariant, maar er is ook een behoorlijk aantal patiënten welke deze risicovariant niet dragen. Zo ook bij de gezonde personen, er is een behoorlijk aantal gezonde personen welke toch drager is van de genetische risicovariant. De mate van associatie tussen de genetische variant en de aandoening kan worden weergegeven met een Odds Ratio. Voor dit voorbeeld is de Odds Ratio 3,31, de kans dat een dergelijke associatie door toeval gevonden wordt is vrij klein, ongeveer 3%. Dit voorbeeld had betrekking op 1 genetische marker, maar hoe kunnen we de resultaten visualiseren wanneer we 1 miljoen genetische markers hebben gemeten? Hiervoor neem ik u weer mee naar de architectuur, in deze dia ziet u de skyline van Manhattan. Let u vooral op de hoge gebouwen, de pieken die overal bovenuit steken. Naar zulke pieken zijn we op zoek wanneer we een statistische test voor 1,000,000 genetische markers uitvoeren. Hier ziet u een zogenaamde ‘Manhattan plot’ welke binnen de genetica veel gebruikt wordt om de resultaten van een onderzoek samen te vatten.



Overgenomen uit: *The Tobacco and Genetics Consortium (2010). Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. Nat Genet. 42, 441-447.*

Dit voorbeeld betreft een genoomwijde associatie studie naar roken, in deze studie zijn een aantal analyses uitgevoerd, hier laat ik de vergelijking zien tussen mensen die ooit rookten en mensen die nooit rookten. Iedere punt representeert de sterkte van de associatie tussen een specifieke genetische marker en een ziekte. Hoe hoger de piek, hoe kleiner de kans dat de resultaten door toeval veroorzaakt worden. Op de horizontale as ziet u de chromosomen weergegeven. We zijn op zoek naar hoge pieken, zoals de pieken van de hoogste ge-

bouwen binnen Manhattan omdat deze duiden op statistisch significante associaties. Een aantal van deze pieken zijn veelbelovend, hoewel ze strikt genomen hoger dan 8 moeten zijn. Om hoge pieken te kunnen vinden, zijn zeer grote studies nodig. Daarom zijn voor een groot aantal complexe aandoeningen samenwerkingverbanden, gestart. Bijvoorbeeld voor schizofrenie, is een consortium gevormd wat momenteel bestaat uit ongeveer 25,000 patienten en 20,000 gezonde controles. De resultaten hiervan zijn nog niet gepubliceerd. Deze figuur illustreert de onderzoeksresultaten voor schizofrenie gebaseerd op een studie uit 2009 waaraan ongeveer 3000 patienten met schizofrenie hebben deelgenomen en ongeveer 3500 psychiatrisch gezonde personen.



Gebaseerd op onderzoeksgegevens van Purcell, S.M. et al. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. Nature. 460, 748-752

De hoogte van deze staafjes geeft weer welk percentage van de variatie in de populatie verklaard kan worden op basis van de genetische markers in deze studie. Dit is dus een gecombineerde maat welke een groot aantal genetische markers representeert, onderaan de staafjes kunt u zien hoeveel genetische markers gebruikt zijn om te voorspellen. U ziet dat het maximale percentage wat we kunnen verklaren 3,3% is. Ik kan u alvast verklappen dat dit percentage is toegenomen tot 12% door het onderzoekssample verder te vergroten. De belangrijkste boodschap voor mij echter is dat deze figuur duidelijk laat zien dat het percentage verklaarde variatie toeneemt wanneer meer genetische markers in de analyse worden opgenomen. Wanneer we 38,000 genetische markers gebruiken om te voorspellen, kunnen we meer verklaren dan wanneer we 31,000 genetische markers gebruiken. Dit illustreert de complexiteit van de genetische architectuur van schizofrenie en het is heel waarschijnlijk dat dit op een zelfde

manier geldt voor het ontwikkelen van andere psychiatrische aandoeningen, zoals verslaving en de obsessieve compulsieve aandoening. Daarnaast is het ook nog eens zo dat we weliswaar een deel van de variatie kunnen verklaren, in deze figuur 3% en volgens de meest recente bevindingen 12%, maar dat we nog niet weten welke genen hierbij precies betrokken zijn. Een groot deel van deze genetische markers zal uiteindelijk niet bij de ziekte betrokken blijken te zijn, de zogenaamde vals-positieven. Dus ja, dit onderzoek heeft inzicht geleverd in de complexiteit van de architectuur van psychiatrische aandoeningen maar levert nog geen kennis op over de individuele bouwstenen. We weten ongeveer hoeveel bouwstenen betrokken zijn bij het ontwikkelen van een psychiatrische aandoening, maar nog niet welke het zijn.

We staan dus voor het volgende probleem, we hebben kennis over de architectuur maar niet over de individuele bouwstenen welke de stabiliteit van een gebouw bedreigen. We zien wel het geheel maar we hebben geen inzicht in het ontwerp. Ook als een aantal studies dezelfde bouwsteen identificeren, weten we niet wat de rol van een individuele bouwsteen is in het geheel. Het doel is om te ontdekken waarom sommige gebouwen stabiel zijn dan andere gebouwen, waarom sommige mensen eerder een psychiatrische aandoening ontwikkelen dan anderen. Hoe moeten we nu aan de slag? Feit is dat we weliswaar individuele bouwstenen proberen te vinden, maar dat de rol hiervan alleen te begrijpen is wanneer we het gehele bouwwerk beschouwen. Gegeven de complexiteit van het bouwwerk zal het effect van een individuele bouwsteen alleen begrepen kunnen worden wanneer we de andere bouwstenen kennen en het ontwerp van het gebouw. Met het ontwerp bedoel ik dat we begrijpen hoe de bouwstenen samen een stabiel, of een minder stabiel gebouw vormen. Zijn er misschien al zwakke plekken in het ontwerp, die bij iedereen aanwezig zijn? Een voorbeeld: de mens is uitgerust met een groot aantal gereedschappen waaronder een uitmuntend vermogen tot leren. Het beloningssysteem zorgt ervoor dat we gedrag dat beloond wordt, in de toekomst vaker zullen vertonen terwijl gedrag dat niet beloond wordt minder vaak vertoond zal worden. Het beloningssysteem is een noodzakelijk onderdeel van het menselijk ontwerp. Echter, het beloningssysteem zorgt er ook voor dat iemand een zeer positieve prikkel kan ervaren na het gebruik van drugs of alcohol. Dit leidt er toe dat het gedrag wat leidt tot deze positieve prikkel, het drugsgebruik, in de toekomst met een steeds hogere frequentie zal plaatsvinden. Er treedt dan gewenning op van het beloningssysteem, de positieve prikkel zal minder worden en dit kan leiden tot het gebruik van grotere hoeveelheden drugs totdat een verslaving ontstaat. De verslaafde persoon is afhankelijk van de drugs en kan niet meer stoppen met gebruiken. Overigens kan iemand ook verslaafd worden aan gedrag wat beloond wordt, denk bijvoorbeeld aan gokverslaving of gameversla-

ving. Verslaving is een voorbeeld van hoe een noodzakelijk onderdeel van het ontwerp van de mens, het beloningssysteem, ook een zwakke kant heeft.

Project 1 (DBS)

Ik wil u verder meenemen op onze zoektocht naar de genetische bouwstenen. We hebben vastgesteld dat psychiatrische aandoeningen, waaronder verslaving en obsessieve-compulsieve aandoening een zeer complexe genetische architectuur vertonen. Zeer veel genen spelen een rol, ieder gen is maar een heel klein stukje van de puzzel. Het biologische traject van genetische mutatie naar specifiek gedrag is lang, alleen wanneer een genetische mutatie tot expressie komt, zal deze consequenties hebben voor een individu. Even ter herinnering, we hebben eerder gezien hoe genetische mutaties in het DNA alleen invloed kunnen uitoefenen wanneer deze veranderingen teweeg brengen in de productie van RNA en eiwitten. Het overgrote deel van het genetische onderzoek naar psychiatrische aandoeningen richt zich op mutaties in de genetische code, dus op veranderingen in het DNA. Als we meer willen begrijpen over de biologische processen welke leiden tot een aandoening, waarom richten we ons in deze zoektocht dan op de genetische mutaties in het DNA? Wanneer genetische mutaties in het DNA alleen indirect gerelateerd zijn aan de productie van RNA of eiwitten, waarom richten we onze zoektocht dan niet direct op deze producten? Daar is ten minste 1 goede reden voor. Het verzamelen van DNA gebeurt meestal door een aantal buisjes met bloed bij een persoon af te nemen. Dit is een eenvoudige en relatief goedkope procedure. En het is mogelijk om RNA en eiwitconcentraties te bepalen in het bloed. Maar het probleem is dat de genetische code weliswaar in alle cellen van het lichaam identiek is, hoewel ook hier uitzonderingen blijken te bestaan, maar dat dit voor RNA en eiwitten zeker niet het geval is. Gen-expressie niveaus zijn niet constant maar variëren over de tijd wanneer een individu zich ontwikkelt en zijn ook niet hetzelfde in verschillende delen van het lichaam.

Is bloed dan het meest relevante weefsel voor onze zoektocht naar de genetische bouwstenen? Waarschijnlijk niet, psychiatrische symptomen zijn veel sterker geassocieerd met veranderingen in de hersenen. In plaats van een paar buisjes met bloed af te nemen, zouden we, om genexpressie in de hersenen te kunnen meten, een paar buisjes hersenvocht of wat hersenweefsel willen verzamelen. Maar u kunt zich waarschijnlijk wel voorstellen dat dit vanwege ethische redenen niet zomaar mogelijk is bij psychiatrische patiënten of gezonde proefpersonen. Wel is er de mogelijkheid om hersenweefsel te verzamelen bij mensen welke hebben besloten om hun hersenen na overlijden ter beschikking

te stellen voor onderzoek. In Nederland wordt hersenweefsel verzameld door de Nederlandse Hersenbank. Onderzoek met behulp van hersenweefsel van mensen welke overleden zijn, wordt postmortem-onderzoek genoemd, en ook na overlijden is het mogelijk om RNA en eiwitniveaus in de hersenen te bepalen. Het aantal beschikbare postmortem-breinen van mensen met een psychiatrische aandoening is echter beperkt. Bovendien heeft het ook voordelen om al tijdens iemands leven de genexpressie in de hersenen te kunnen meten, bijvoorbeeld omdat er dan weinig tijd zit tussen de klinische beoordeling van de psychiatrische klachten en de meting van de genexpressie. Toen ik bij de afdeling psychiatrie van het AMC kwam werken, deed zich al snel een unieke mogelijkheid voor. Professor Damiaan Denys behandelt patiënten met een zeer ernstige vorm van verslaving of obsessieve compulsieve aandoening. Mensen welke al jaren behandeld worden en ondanks medicatie of andere therapieën nog steeds erg onder hun klachten leiden. Een behandeloptie welke alleen in deze ernstig aangedane patiënten wordt gebruikt, is Diepe hersen Stimulatie. Diepe hersen Stimulatie is een chirurgische behandeling waarbij een elektrode wordt ingebracht in het brein. Om deze elektrode aan te brengen wordt een kleine opening gemaakt in het hersenweefsel. En dit is natuurlijk een unieke gelegenheid om een heel klein beetje hersenweefsel te gebruiken om genexpressie in de hersenen te meten. Ook zal bij deze patiënten wat hersenvocht verzameld worden. De risico's voor de patient zijn minimaal, aangezien op de desbetreffende locatie, als onderdeel van de behandeling een electrode ingebracht zal worden. De eerste stap zal echter zijn om deze procedure voor te leggen aan de Medische Ethische Toetsingscommissie en er zal, na goedkeuring van de procedure, vooraf natuurlijk toestemming worden gevraagd aan de patiënten. Met behulp van dit verzamelde weefsel, hebben we van deze patiënten met verslaving of obsessieve compulsieve aandoening hun DNA tot beschikking en ook de mate van genexpressie op basis van zowel RNA en eiwitten welke bepaald zijn in de hersenen. Nu hebben we nog wel, ter vergelijking, mensen nodig die geen psychiatrische aandoening hebben. Hier zijn 2 mogelijkheden voor. Ten eerste wordt een deel van de patiënten met Parkinson ook behandeld met diepe hersenstimulatie. Bij hen kunnen we dezelfde procedure volgen om zo ook genexpressie niveaus van psychiatrisch gezonde mensen te hebben ter vergelijking. Een tweede mogelijkheid vormt de groep mensen welke een chirurgische ingreep ondergaat omdat ze een hersenbloeding gehad hebben. Ook bij hen zouden we een klein beetje hersenweefsel, wat toch verwijderd zou worden, kunnen opslaan voor onderzoek.

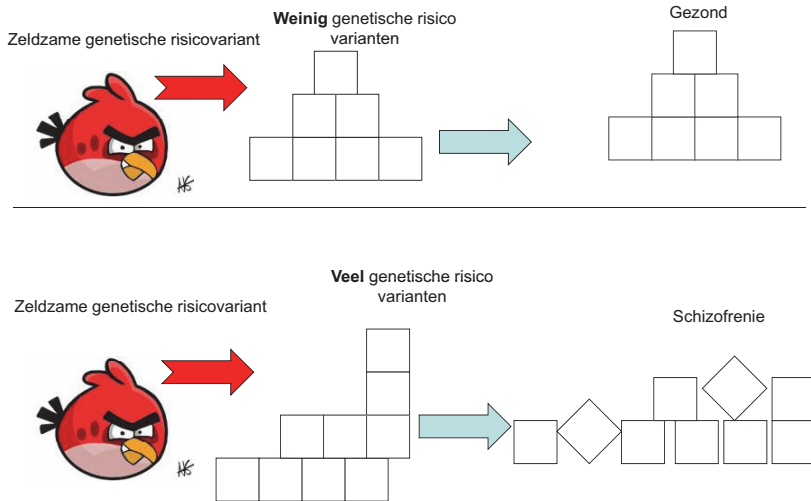
Het doel van dit onderzoek is om in de komende jaren bij 30 mensen met een obsessieve compulsieve aandoening of verslaving en bij 30 psychiatrisch gezonde personen hersenweefsel en hersenvocht te verzamelen. Dit is een

uniek project waarmee een aantal belangrijke vragen beantwoord kan worden. Het vernieuwende aan dit project is om het gehele biologische proces van genetische mutatie via RNA naar eiwit te onderzoeken in breinweefsel bij levende patiënten. In plaats van ons alleen te richten op de genetische code, wordt de zoektocht uitgebreid.

Project 2, nieuwe methoden voor combineren GWAs en linkage

Wat is een andere manier om de zoektocht naar de genetische bouwstenen te verbeteren? Er is binnen de genetica een nogal arbitrair onderscheid ontstaan tussen zeldzame en veel-voorkomende veranderingen in de genetische code. Zeldzame veranderingen zijn genetische mutaties welke bij minder dan 5% van de bevolking voorkomen. Veel voorkomende veranderingen zijn genetische mutaties welke bij meer dan 5% van de bevolking voorkomen. Op het moment is het veld in een overgangsfase. In de afgelopen jaren zijn er vooral studies uitgevoerd waarbij ongeveer 1,000.000 genetische markers met een prevalentie hoger dan 5% werd gemeten, dus de veelvoorkomende varianten. De komende jaren is de schaal nog verder opgevoerd in studies waarbij alle baseparen in de coderende delen worden gemeten (zogenaamde whole exome sequencing studies) of zelfs alle baseparen in het hele genoom (whole genome sequencing). De kosten van deze studies zijn sterk afgenomen, ter illustratie, in 2007 werd het genoom van James Watson gesequenced. James Watson ontving in 1962 de nobel prijs voor zijn onderzoek naar de structuur van het DNA. Het sequencen van zijn genoom kostte ongeveer 750,000 euro; deze kosten zijn inmiddels afgenomen tot ongeveer 2500 euro en naar verwachting zullen de kosten de komende jaren sterk afnemen. Genetisch onderzoek is 1 van de weinige zaken welke goedkoper wordt. In deze sequencing studies kunnen ook de zeldzame varianten worden opgespoord. Terwijl de rol van veelvoorkomende varianten bestudeerd kan worden door frequenties te vergelijken tussen patiënten en gezonde controles kunnen zeldzame varianten beter gedetecteerd worden door te bestuderen of een zeldzame variant binnen een familie samen overerft met een aandoening. Deze 2 methoden, aangeduid als associatie-analyse en linkage analyse, kunnen gezien worden als complementaire methodes. De ene methode is geschikt om veel-voorkomende varianten op te sporen, de andere methode kan gebruikt worden om zeldzame varianten op te sporen. Maar hoeveel efficiënter zou de zoektocht naar de verborgen bouwstenen binnen de psychiatrie kunnen worden als we deze 2 benaderingen kunnen combineren binnen 1 framework? Ik heb een onderzoeksplan uitge-

werkt om dit mogelijk te maken. Dit onderzoeksplan bestaat uit verschillende onderdelen waarvan ik hier 1 illustratie zal geven. In deze figuur ziet u hoe zeldzame en veel voorkomende varianten gezamenlijk tot ziekte kunnen leiden.



U ziet een angry bird, deze boosaardige vogel zal bij velen van u bekend zijn van het bekende computerspel. Het doel van het computerspel is om de angry bird op een gebouw af te schieten en het gebouw te laten instorten. Nu maken we een overgang naar de genetica. De angry bird is een zeldzame genetische variant. Het gebouw representeert de genetische architectuur van een persoon, op basis van de veel voorkomende genetische risicovarianten. Er zijn stabiele gebouwen, met weinig risicovarianten en er zijn wankel gebouwen, personen met veel risicovarianten. Stel, een persoon draagt een zeldzame genetische variant, een angry bird wordt afgeschoten. Deze zeldzame variant zal tot ziekte leiden maar alleen in de personen die toch al een hoog genetisch risico hadden. Deze persoon, het gebouw, was al instabiel. Wanneer een angry bird wordt afgeschoten op een stabiel gebouw, op een persoon met weinig veel-voorkomende genetische, zal geen psychiatrische aandoening ontstaan. Ook bij personen met een relatief instabiel gebouw, welke niet getroffen worden door een angry bird, zal geen psychiatrische aandoening ontstaan ook al zal een ingrijpende gebeurtenis tijdens het leven van deze mensen ook tot ziekte kunnen leiden. Kort samengevat, mijn voorstel houdt in dat de zoektocht naar zeld-

zame genetische varianten, welke overerven binnen een familie, rekening houdt met de genetische achtergrond van veel-voorkomende risico varianten.

Voor dit project zal ik nieuwe methoden ontwikkelen om de zeldzame en veel-voorkomende verborgen bouwstenen te identificeren. Ik zal hiervoor, in samenwerking met Julia van den Berg en Rob Kok van Parnassia, 25 patienten met een alcoholverslaving identificeren. Bij deze patienten en bij al hun familieleden, broers en zussen, kinderen, ouders en grootouders indien mogelijk, dus in totaal bij ongeveer 250 personen zal ik klinische gegevens en DNA verzamelen. Dit DNA zal gebruikt worden om genoomwijd zo'n 1,000,000 genetische markers te genotyperen en ook om alle nucleotiden in de coderende delen van het DNA te meten.

Het onderzoek zal zich richten op families waarbij in ieder geval 2 personen verslaafd zijn aan alcohol, zodat de familiale belasting voor alcoholverslaving hoog is. Ik beoog hiermee nieuwe genetische varianten welke bijdragen aan alcoholverslaving te identificeren en hierdoor de kennis over de biologische processen welke leiden tot alcoholverslaving beter te begrijpen.

Vertaling naar de klinische praktijk

Ik hoop de komende jaren in ieder geval een deel van de nu nog verborgen bouwstenen voor psychiatrische aandoeningen te vinden. Stel dat ik hierin slaag, kunnen deze resultaten dan vertaald worden naar de klinische praktijk? Hoe kunnen we zorgen dat mensen met een genetische kwetsbaarheid voor het krijgen van een psychiatrische aandoening preventief behandeld worden? En hoe kunnen we psychiaters helpen om de behandeling van patiënten met een psychiatrische aandoening te verbeteren? Welke stappen moeten hiervoor genomen worden? Ik wil beginnen met een voorbeeld. Genetische studies toonden, vrij onverwacht overigens, een associatie tussen het gen GATA4 en alcoholverslaving aan. Bepaalde variaties in dit gen zijn geassocieerd met een verhoogd triglyceride niveau wat leidt tot aderverkalking en hart- en vaatziekten. Vervolgonderzoek werd gedaan en de associatie tussen GATA4 en alcoholverslaving werd ondersteund door nieuwe bevindingen. Daarnaast werd ook duidelijk dat de effectiviteit van een bepaalde behandeling van alcoholverslaving, met behulp van het medicijn acamprosaat, beïnvloedt wordt door de genetische variant op het GATA4 gen wat de patient heeft.

Er zijn andere voorbeelden, ook op het gebied van verslaving, waarbij het effect van een behandeling afhangt van het genetische profiel van de patient maar wat zo interessant is aan dit voorbeeld is dat een systematische zoektocht naar de bouwstenen een heel onverwachte bevinding opleverde en daardoor

nieuwe inzichten kan leveren in de biologische processen welke een rol spelen bij alcoholverslaving. Dat is wat ik wil bereiken, door het identificeren van de individuele bouwstenen, meer inzicht krijgen in het geheel, in de architectuur van individuele personen. Om al vroeg te kunnen voorspellen welke personen, vanwege een instabiel genetisch ontwerp, risico lopen op het krijgen van een psychiatrische aandoening. Om dan vervolgens het leven van deze mensen, zowel door preventie als door verbeterde behandeling, het leven van deze mensen te kunnen verbeteren.

9. Dankwoord

Tot slot een woord van dank.

Veel dank aan het college van bestuur van de UvA, het bestuur van het AMC, en met name de decaan van het AMC, Marcel Levi. Ook dank ik het bestuur van de divisie psychiatrie in de persoon van Damiaan Denys. Damiaan, in het afgelopen jaar hebben we al een aantal projecten gezamenlijk kunnen opstarten en ik ben ervan overtuigd dat de combinatie van onze expertise tot vernieuwend en kwalitatief hoogstaand onderzoek zal leiden. Deze leerstoel zou er niet zijn zonder de Stichting Volksbond Rotterdam. Ik dank de leden van het bestuur van de Stichting Volksbond Rotterdam: de heer Vreeken, de heer Schop, de heer Bakker, de heer Kats en mevrouw de Waard, hartelijk dank voor het in mij gestelde vertrouwen en voor de zeer aangename samenwerking.

Wim van den Brink, als hoogleraar verslaving aan het AMC ben je het afgelopen jaar een fantastische leermeester geweest op het gebied van de verslaving. Je hebt een antwoord op al mijn vragen, met daarbij meteen ook de feiten en de bijpassende literatuur paraat.

Frank Baas en Raoul Hennekam, omdat de genetica nog een nieuwe tak van sport is binnen de afdeling psychiatrie van het AMC, is het voor mij erg prettig om met jullie te kunnen brainstormen over nieuwe onderzoeksplannen en om van jullie enorme kennis op het gebied van de genetica gebruik te kunnen maken. Ik hoop dat we in de komende jaren ook op een zo'n prettige manier kunnen blijven samenwerken.

Maarten Koeter, Bep de Lange, Miranda Ols, Dorien Nieman, Nienke Vullink en vele andere collega's bij de divisie psychiatrie, jullie hebben ervoor gezorgd dat ik me al snel thuis voelde bij het AMC en dat ik hier met veel plezier mijn dagen doorbreng. Renske van Dijk en Odette Kleeblatt wil ik in het bijzonder danken, ook voor het organiseren van alle praktische zaken rond de oratie.

Ook wil ik graag mijn leermeesters uit het verleden bedanken, degenen die er aan hebben bijgedragen dat ik hier nu sta. Ik begin bij het begin, mijn tijd als promovendus aan de afdeling biologische psychologie aan de Vrije Universiteit. Dorret Boomsma, van jou heb ik geleerd om altijd nauwkeurig te zijn. Wanneer ik een OIO wijs op aantallen welke niet optellen tot het juiste totale aantal, heb ik vaak het gevoel dat je over mijn schouder meekijkt. Maar wat ik het meest in je bewonder is de vooruitziende blik die je hebt, wat onder andere blijkt door het opzetten van het Nederlands Tweelingregister en het biobanking onderzoek. Conor Dolan, ik heb van jou zoveel geleerd op het gebied van de statistische genetica. Het was heel prettig om met je samen te werken, ik hoop dat we daar in de toekomst weer meer de gelegenheid voor zullen hebben. Jim Hudziak, you have taught me so much about psychiatry. It was wonderful to collaborate with you. Na mijn promotie, heb ik vrij snel een overstap gemaakt naar de afdeling psychiatrie aan het UMC Utrecht. Hier heb ik nooit spijt van gehad. Rene Kahn, je hebt me alle ruimte en kansen geboden om uit te groeien tot een onafhankelijk onderzoeker. Wiepke Cahn, de gesprekken met jou waren altijd inspirerend en leiden vaak tot meer vragen dan we hebben kunnen oplossen. Je betrokkenheid bij de patiënten en families heeft me erg geraakt. Roel Ophoff, ik heb met veel plezier met je samengewerkt en ik ben blij dat deze nog samenwerking ondanks de grote afstand nog steeds wordt voortgezet. Verder wil ik Manon Hillegers, Matthijs Vink, Marloes Vleeschouwer en Jolanda Derks bedanken voor de prettige samenwerking in het BRIDGE onderzoek.

De toekomst wordt gevormd door de onderzoekers van de nieuwe generatie. Daarom wil ik Kim Verweij, Marloes Vleeschouwer, Sven Stringer en Kim Cerrone van harte danken voor hun enthousiasme en ambitie. Ik vind het ontzettend leuk om met jullie samen te werken en nieuw onderzoek op te zetten.

Lieve vrienden en familie, lieve vader en moeder, lieve broers. Bedankt voor jullie interesse en voor de gezelligheid in de afgelopen jaren.

Last, but not least, lieve Marc en Femke. Ik hou van jullie, het is heerlijk om mijn leven met jullie te mogen delen.

Ik heb gezegd.