

Det genetiske grundlag for psykiske lidelser

Forskningschef Thomas Werge & Klinikchef Anders Fink-Jensen

STATUSARTIKEL

Dansk Psykiatrisk Selskab

Betydningen af arvelige faktorer for udvikling af psykiske lidelser har været kendt i årtier. Men indtil for nylig er det lykkedes sygdomsdisponerende varianter i vores arvemasse at leve et stille liv uden for lægevidenskabens rækkevidde. Gennembruddet kom først for skizofreni, hvor flere internationale konsortier siden efteråret 2008 har påvist betydningen af nyopståede og nedarvede højrisikokromosomforandringer (*copy number variations* (CNV'er)) samt af hyppige enkeltnukleotidpolymorfier (SNP'er) [1-5] (Tabel 1).

Den specifikke patogenese, der leder fra højrisiko-CNV til sygdom, er endnu uklar, og det er dermed også uvist, om de forskellige CNV'er adskiller sig mht. sygdomsprocesser og psykopatologi. Blandt de sygdomsdisponerende SNP'er er interessen stor for genvarianter i vævstypeantigenregionen på kromosom 6, der understøtter forestillingen om immunsystemets rolle ved skizofreni og knytter an til tidligere epidemiologiske fund af øget skizofrenirisiko ved vinter/forårsfødsler.

Det øger troværdigheden af det genetiske gennembrud, at både CNV'er og SNP'er er påvist i genet *ZNF804A* ved skizofreni og derfor deres forskellighed til trods kan agere via samme biologisk proces.

Et klinisk interessant aspekt ved højrisiko-CNV'er

er, at de ikke alene disponerer for skizofreni, men tilige for autisme, mental retardering og epilepsi. Det rejser naturligt spørgsmålet, om vi her står med kiemen til en fremtidig reklassificering af subgrupper af disse hjernelidelser.

CNV'er kan således ikke anvendes til specifik diagnostik, men de kan give et billede af patientens risiko for svære hjernelidelser, som for flere af de påviste forandringer er endog meget høj. Et positivt undersøgelsesresultat vil kunne støtte en klinisk begrundet mistanke om (begyndende) psykisk sygdom, give forældre eller patient en forklaring på den opståede lidelse eller danne baggrund for genetisk rådgivning.

Muligheden for tidlig opsporing af personer med høj risiko for udvikling af hjernelidelser vil lette og målrette studier af profylaktiske tiltag og tidlig intervention. Tidlig opsporing kan også vise sig at have somatisk betydning, idet i hvert fald én skizofreni-CNV længe har været kendt som årsag til velo-kardio-facialt syndrom (tidl. DiGeorges syndrom), der medfører alvorlige og behandlingskrævende somatiske komplikationer.

En umiddelbar konsekvens af det genetiske gennembrud for skizofreni er, at det nu er muligt at fremstille reelle sygdomsmodeller for lidelsen ved at introducere de sygdomsdisponerende CNV'er i forsøgsdyr og celler. Den første CNV – der ødelægger genet for det synaptiske celleadhæsionsmolekyle neurexin 1 – er introduceret i mus, hvor det forstyrrer synaptisk transmission. Det er tidligere lykkedes at udvikle kemiske forbindelser, der modulerer aktiviteten af celleadhæsionsmolekyler, hvilket åbner for udvikling af profylaktiske eller kurative lægemidler.

KORRESPONDANCE: Thomas Werge, Institut for Biologisk Psykiatri, Psykiatrisk Center Sct. Hans, Region Hovedstadens Psykiatri, DK-4000 Roskilde.
E-mail: Thomas.Werge@shh.regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Thomas Werge er konsulent for H. Lundbeck A/S.

En fuldstændig referenceliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-6.
2. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-41.
3. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744-7.
4. International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
5. Shi J, Levinson DF, Duan J et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009;460:753-7.

TABEL 1

SNP'er og CNV'er, der disponerer for skizofreni og andre psykiske lidelser.

Locus	Funktion	Sygdomsdisponering
<i>Lavrisiko-SNP'er (OR: 1,1-2,0)</i>		
2q32.1	Zinc finger protein 804A	Skizofreni, bipolar sindslidelse
6p21.3-22.1	Major histocompatibility complex	Skizofreni
11q24.2	Neurogranin	Skizofreni
18q21.2	Transcription factor 4	Skizofreni
<i>Intermediærrisiko-CNV'er (OR: 2-5)</i>		
15q11.2 del	Mange gener påvirket	Skizofreni, adfærdsforstyrrelser, epilepsi
16p13.1 dup	Mange gener påvirket	Skizofreni, adfærdsforstyrrelser
<i>Højrisiko-CNV'er (OR: 10-20)</i>		
1q21.1 del	Mange gener påvirket	Skizofreni, autisme, MR, epilepsi
2p16.3 del	Neurexin 1	Skizofreni, autisme, MR
15q13.3 del	Mange gener påvirket	Skizofreni, autisme, MR, epilepsi
16p11.2 dup	Mange gener påvirket	Skizofreni, autisme, MR, epilepsi
22q11 del	Mange gener påvirket	Skizofreni, autisme, MR

CNV = *copy number variation*; MR = mental retardering; OR = oddsratio; SNP = enkeltnukleotidpolymorfi.