

Genomet og psykiatrien

Ole Mors^{1,2,3} & Anders Dupont Børghlum^{1,2,3}

STATUSARTIKEL

1) Forskningsenhed P, Aarhus Universitets-hospital, Risskov
2) iSEQ – Centre for Integrative Sequencing, Aarhus Universitet
3) iPSYCH – The Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research

Ugeskr Læger
2014;176:V08140434

De psykiske lidelser er samlet set blandt de allerhyppigste lidelser overhovedet, også i den danske befolkning [1], men ætiologien har gennem tiderne været omdiskuteret og omstridt. Den ætiologiske baggrund er multifaktoriel, og siden 2009 [2, 3] er det endegyldigt slået fast, at en meget polygen baggrund spiller sammen med inducerende miljøfaktorer [4], som det også ses ved somatiske folkesygdomme som f.eks. diabetes og allergi. I det følgende gør vi rede for resultaterne af de seneste fem års udvikling, hvor psykiatrien fra starten har været med i forreste linje inden for den genetiske forskning generelt.

HYPPIGE GENETISKE VARIANTER OG POLYGEN RISIKOSCORE

Heritabiliteten af de psykiske lidelser er blandt de højeste inden for komplekse sygdomme med estimater fra tvillingestudier på 70-80% for f.eks. skizofreni, bipolar sindslidelse, autisme og ADHD og 35-40% for f.eks. depression og alkoholafhængighed [4]. Den polygene baggrund beror på talrige hyppige (> 1% i befolkningen) såvel som sjældne risikovarianter. De seneste fem års forskning har givet et gennembrud i identifikationen af de hyppige varianter ved hjælp af genetiske skanningsstudier kaldet *genome wide association studies* (GWAS), især for skizofreni.

De tre første signifikante GWAS-fund blev publiceret i 2009 [2, 3] og er for nylig kulmineret med identifikationen af 108 uafhængige loci (kromosomområder), som indeholder risikovarianter for skizofreni [5] (**Figur 1**).

En væsentlig årsag til denne succes er, at det er lykkedes at forene stort set alle forskningsgrupper i verden inden for området i et fælles samarbejde, Psychiatric Genomics Consortium (<http://www.med.unc.edu/pgc/>), hvorved meget store studiepopulationer kan undersøges. I det omtalte skizofrenistudie bidrog således godt 300 forskere fra 34 lande, og der indgik materiale fra mere end 150.000 forsøgspersoner.

På baggrund af disse omfattende studier er skizofreni nu blandt de få komplekse sygdomme, hvor det er lykkedes at identificere mere end 100 separate loci. Disse fund giver vigtige redskaber til forståelse af den komplekse biologi og peger på nye mulige mål for medicinsk behandling.

Hver enkel af de hyppige risikovarianter har

imidlertid en beskeden effekt med en risikoforøgelse på typisk 10-20%, og samlet forklarer de mere end 100 loci kun ca. 5% af heritabiliteten. Det er således kun toppen af isbjerget, der er blevet identificeret. Beregninger peger på, at der findes flere tusinde hyppige og uafhængige risikovarianter for skizofreni (det aktuelle estimat er ca. 8.000), som samlet vil kunne forklare mindst en tredjedel af heritabiliteten [6]. Ved at kombinere tusindvis af de mest sandsynlige, hyppige risikovarianter kan der beregnes en polygen risikoscore for hver enkelt person. Jo højere den polygene risikoscore er, desto højere er den enkeltes risiko, og de 10% personer med den højeste score har op til 20 gange større risiko end de 10% med den laveste score [5]. Denne score er langt fra specifik nok til, at den kan anvendes som diagnostisk test, men den kan være et værdifuldt værktøj til en række epidemiologiske studier af kliniske variable og miljøfaktors betydning. F.eks. hænger en høj polygen risikoscore sammen med behandlingsresistent skizofreni [7].

De succesfulde GWAS af skizofreni viser vejen for studier af de øvrige psykiske lidelser, hvor de foreløbigt undersøgte studiepopulationer har været relativt små, og de få signifikante fund stort set har været begrænset til bipolar sindslidelse [8, 9]. De foreløbige studier viser imidlertid klart, at der findes talrige hyppige risikovarianter for andre psykiske lidelser, og at mange af disse med stor sandsynlighed vil kunne identificeres ved at øge størrelsen af studiepopulationerne [10]. Ved at analysere data fra GWAS af flere psykiske lidelser samlet er det ligeledes blevet klart, at der findes et betydeligt overlap, hvor mange hyppige risikovarianter spiller en rolle for flere forskellige psykiske lidelser (pleiotropi) (**Figur 2**). Et mindre antal af disse er allerede blevet identificeret [11], og mange flere vil blive identificeret ved igangværende og fremtidige, større studier.

Med den betydelige pleiotropi blandt psykiske lidelser sættes der spørgsmålstegn ved den aktuelle diagnostiske inddeling (International Classification of Diseases 10 og The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5). I stedet forstår vi nu bedre baggrunden for det kliniske billede med et kontinuum af symptomer, som kan overlappes flere lidelser inden for såvel voksen- som børne- og ungdomspsykiatrien.

SJÆLDNE GENETISKE VARIANTER

De omfattende GWAS viser samtidig, at en betydelig andel af heritabiliteten ikke kan tilskrives hyppige varianter alene og understreger vigtigheden af også at studere de sjældne varianter [5].

GWAS har desuden været medvirkende til at bestemme de strukturelle kopiantalsvarianter kaldet *copy number variants* (CNV), som indbefatter tab eller duplikationer af større kromosomområder og typisk inkluderer flere gener. Omkring et dusin sådanne CNV er foreløbigt fundet at være associeret til psykiske lidelser, ofte til flere lidelser samtidigt. Disse risiko-CNV er typisk meget sjældne, men kan forøge risikoen betragteligt (oddsratio: 2-20) [4].

Med udvikling af nye sekventeringsteknologier kaldet *next generation sequencing* (NGS) er det blevet muligt – og væsentligt billigere – at (re)sekventere hele exomet og endda hele genomet på kort tid. Ved anvendelse af NGS (næsten udelukkende exomsekventering) er det i de senere år lykkedes at identificere sjældne varianter for en række sygdomme, herunder også psykiske lidelser såsom mental retardering, autisme og skizofreni [12-15]. Inden for disse psykiske lidelser har det hovedsageligt drejet sig om de novo-mutationer, og de største studier af skizofreni og autisme tyder på, at det – i lighed med GWAS – er nødvendigt med meget store studiepopulationer for at opnå tilstrækkelig styrke til at identificere de nedarvede sjældne varianter, som formentlig er (mindst) lige så talrige som de hyppige varianter. En samkøring af resultater fra GWAS og NGS-studier af skizofreni har endvidere vist, at der i flere tilfælde findes både hyppige og sjældne (de novo) risikovarianter i samme gen [5, 14].

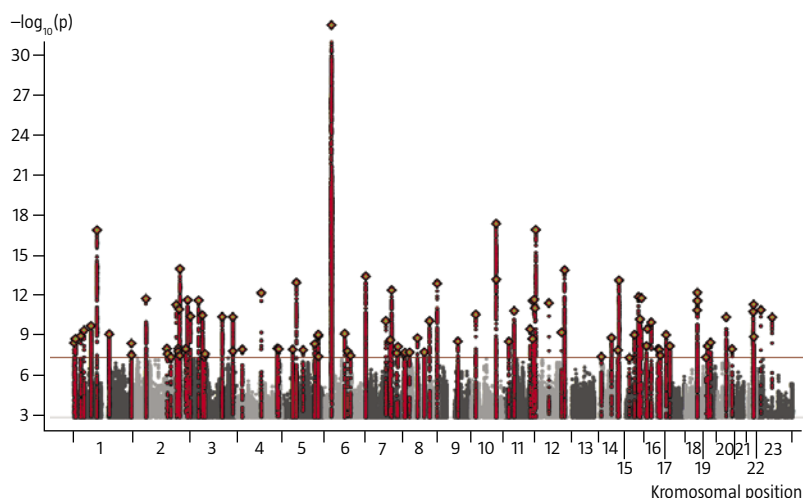
En vigtig betydning af identifikation af sjældne risikovarianter er, at det ofte vil dreje sig om funktionelt betydende (kausale) varianter (i modsætning til GWAS-fundene), hvilket peger mere direkte på den underliggende patogenetiske mekanisme (end GWAS- og CNV-fund). I de kommende år vil der således være stor fokus på NGS-baserede studier af psykiske lidelser.

EPIGENETIK

Epigenetik er paraplybenævnelser for DNA-modulerende effekter medieret af kemiske grupper, som binder sig til eller fjernes fra selve DNA-strengen eller de proteinkomplekser, som DNA'et er vundet op omkring (histoner). DNA-metylering og histonacetylering er eksempler på sådanne modifikationer, som kan ændre kromatinstrukturen samt skærme mod eller tiltrække transkriptionsfaktorer. Dette udgør basale mekanismer bag genregulering og spiller derfor en stor rolle i f.eks. hjernens udvikling.

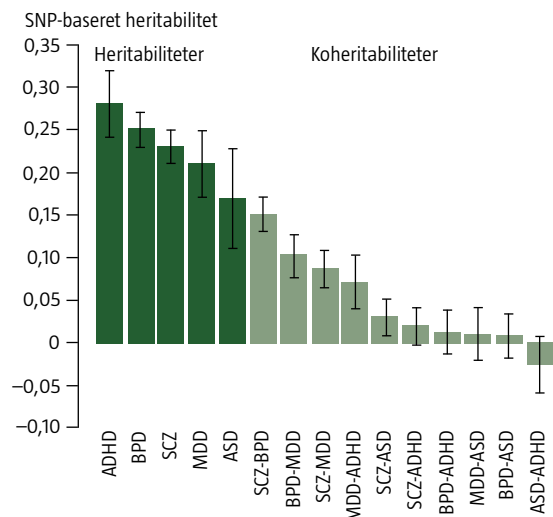
FIGUR 1

»Manhattan«-plot, som viser resultatet af skizofreni-*genome wide association studies*-metaanalyse af 52 studiepopulationer fra 34 lande: signifikansniveauet ($-\log_{10}(P)$) som funktion af den kromosomale position af ca. 10 mio. hyppige varianter. Kromosom 23 er X-kromosomet. Den vandrette røde linje viser niveauet for *genome-wide*-signifikans ($p = 5 \times 10^{-8}$). Genetiske varianter (*single nucleotide polymorphisms* (SNP'er)) med rødt er i koblingsuligevægt med indeks-SNP'erne (ruder), som repræsenterer den uafhængige, signifikante association. Gengivet fra [5] med tilladelse fra Nature.



FIGUR 2

Evidensen for pleiotropi mellem fem psykiske lidelser. På y-aksens sårbarhedsskala (*liability scale*) aftegnes andelen af den forklarede varians (*single nucleotide polymorphism* (SNP)-baseret arvelighedsestimater (heritabilitet)) for de enkelte lidelser hver for sig henholdsvis andelen af den forklarede kovarians mellem de forskellige lidelser (SNP-baseret koheritabilitet). *Error bars* er 95% konfidensintervaller for estimatorerne. Gengivet fra [10] med tilladelse fra Nature Genetics.



ASD = autismspektrumforstyrrelser; BPD = bipolar lidelse; MDD = depression; SCZ = skizofreni; SNP = enkeltnukleotidpolymorfisme.



FAKTABOKS

Den genetiske arkitektur for psykiske lidelser er ekstremt polygen med tusindvis af risikovarianter.

I lighed med komplekse somatiske lidelser ses både hyppige og sjældne risikovarianter.

Der er nu identificeret en lang række specifikke risikovarianter for psykiske lidelser, især skizofreni.

Flere varianter øger risikoen på tværs af forskellige psykiske lidelser, og med denne pleiotropi sættes der spørgsmålstejn ved den nuværende diagnostiske klassifikation.

På baggrund af tusindvis af varianter kan en polygen risikoscore beregnes for den enkelte person. F.eks. kan personer med en høj polygen risikoscore for skizofreni have op til 20 gange større risiko for skizofreni end personer med en lav score.

I modsætning til genomet nedarves epigenomet kun partielt og forbliver til dels reversibelt og modulerbart, hvilket er nødvendigt for korrekt cellefunktion og differentiering. Epigenetikken bygger bro mellem gen, miljø og cellefunktion og er derfor at betragte som et missing link mellem gen-miljø-interaktioner og fænotype. Imidlertid er epigenetiske forandringer delvis vævsspecifikke, hvilket vanskeliggør fortolkning af resultater fra f.eks. blod i forhold til specifikke hjerneregioner. Dog er det påvist, at f.eks. behandling med haloperidol medfører ændringer af metyleringen af DNA fra flere hjerneregioner, hvilket afspejles i tilsvarende ændringer i DNA fra hvide blodlegemer [16].

Genetisk variation og negative miljøpåvirkninger manifesteres ofte i form af epigenetiske forandringer, som medfører anormal genregulering og cellefunktion: Manglende maternel omsorg neonatalt har i dyremodeller vist sig at påvirke hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen epigenetisk, således at afkommet vedvarende har et forhøjet kortisolniveau [17]. Eksogene påvirkninger af f.eks. lægemidler kan specifikt ændre epigenetiske regioner [18], og det antipsykotiske middel clozapin virker blandt andet ved DNA-demetylering af specifikke gener.

I forhold til sygdomsmekanismer har epigenetiske forandringer vist sig afgørende ved defekter i både den glutamaterge og gammaaminosmørsyre (GABA)-erge neurotransmission hos patienter med skizofreni eller bipolar lidelse, hvor de gener, som bevirker produktion og transport af neurotransmitterne er hypermetyleret og dermed nedlukket.

I et nyligt publiceret studie har man offentliggjort resultater fra en *methylom-wide* undersøgelse af DNA fra blod hos 750 personer med skizofreni og 750 kontrolpersoner [19]. Ved undersøgelsen identificerede man gener, som reguleres under eksponering for hypoksi, ved immunologisk respons samt under dopaminerg neuronal udvikling. En sådan metyleringsprofil i perifert blod understøtter hypotesen om, at hypoksi under graviditeten eller fødslen varigt kan

ændre metyleringsprofilen også i perifert blod, hvilket kan påvises hos voksne patienter.

GEN-MILJØ-INTERAKTION

I psykiatrien har man altid interesseret sig for både det psykosociale miljø og det fysiske miljø som mulige risikofaktorer for at udvikle psykisk sygdom, og der er identificeret flere ikkegenetiske risikofaktorer for psykiske lidelser. Belastende livsbegivenheder øger risikoen for depression [20], og ved skizofreni er infektioner med f.eks. cytomegalovirus (CMV) – eller herpes simplex type 1 og 2 hos moderen forud for graviditeten en risikofaktor, ligesom et lavt D-vitaminiveau ved fødslen er det [21]. Der kunne nævnes mange andre, se [22], men det er først gennem identifikationen af konkrete genetiske risikovarianter for de psykiske lidelser og systematiske GWAS med beregning af polygen risikoscore, at vi er begyndt at kunne nærme os de grundlæggende biologiske mekanismer.

Det har været nærliggende at undersøge, om den individuelle genetiske baggrund kan medføre en særlig sårbarhed, som så viser sig ved en (meget) højere risiko ved eksponering for den pågældende miljøfaktor, altså en gen-miljø-interaktion. Dette har vi undersøgt ved litteraturens første *genome wide interaction study* (GWIS) inden for psykiatrien. Her identificerede vi en polymorfi i *CTNNA3*, hvor bærere af risikoallelen har en fem gange øget risiko for udvikling af skizofreni, hvis moderen tidligere har været eksponeret for en CMV-infektion og derfor har CMV-antistoffer i blodet [23]. Den biologiske mekanisme herfor er fortsat ukendt.

KLINISKE OG VIDENSKABELIGE PERSPEKTIVER

Vi er kun lige begyndt at skrabe i den ætiologiske overflade, men alligevel tegner der sig nogle meget klare konsekvenser og pejlemærker af de hidtidige resultater.

Kliniske perspektiver

Afklaringen af den genetiske arkitektur placerer de psykiske lidelser fuldstændig på linje med de somatisk komplekse folkesygdomme og fjerner derved baggrunden for en opfattelse af de psykiske lidelser som noget særligt eller anderledes, hvad ætiologien angår. De er sygdomme med klar biologisk baggrund, hvor vi med små skridt nærmer os en afklaring af deres ætiologi og patogenese. Dette bør være med til at afstigmatisere de psykiske lidelser.

Den omfattende pleiotropi rokker ved begrundelsen for de nuværende diagnostiske enheder, og det vil på sigt føre til en omfattende ændring af vores diagnostiske klassifikation baseret på en ætiologisk

forståelse og med et overlappende kontinuum af kliniske symptomer.

Videnskabelige perspektiver

Der er nu lagt en køreplan for de forskningsmæssige strategier, som vi skal følge fremover, med en understregning af nødvendigheden af et fortsat internationalt samarbejde, så der kan analyseres store populationer for både hyppige varianter (GWAS) og sjældne, kausale varianter (NGS).

Da den egentlige cellulære påvirkning er langt mindre belyst, er der behov for funktionelle studier med fokus på afdækning af biologiske mekanismer og karakteristik af nye mål for medikamentel behandling. Dette forudsætter adgang til relevant væv samt celle- og dyremodeller.

Beregning af polygene scorer for de specifikke lidelser har givet os et konkret, kontinuert biologisk mål for hver enkelt persons genetiske risiko, hvilket nu kan anvendes i undersøgelser af gen-miljø-interaktionen. Også her står dansk psykiatrisk forskning internationalt meget stærkt med udnyttelsen af de danske populationsbaserede registre og biobanker, f.eks. iPSYCH-projektet (<http://ipsych.au.dk/>).

KORRESPONDANCE: Ole Mors, Forskningsenhed P, Aarhus Universitetshospital, Risskov, Skovagervej 2, 8240 Risskov. E-mail: nielmors@rm.dk

ANTAGET: 23. september 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:573-81.
2. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744-7.
3. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
4. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51.
5. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
6. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013;45:1150-9.
7. Frank J, Lang M, Witt SH et al. Identification of increased genetic risk scores for schizophrenia in treatment-resistant patients. *Mol Psychiatry* 3. jun 2014 (epub ahead of print).
8. Chen DT, Jiang X, Akula N et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013;18:195-205.
9. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet* 2011;43:977-83.
10. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
11. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
12. Fromer M, Pocklington AJ, Kavanagh DH et al. De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature* 2014;506:179-84.
13. Gillissen C, Hehir-Kwa JY, Thung DT et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 2014;511:344-7.
14. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.
15. Ronemus M, lossifov I, Levy D et al. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet* 2014;15:133-41.
16. Aberg KA, Xie LY, McClay JL et al. Testing two models describing how methylome-wide studies in blood are informative for psychiatric conditions. *Epigenomics* 2013;5:367-77.
17. Vialou V, Feng J, Robison AJ et al. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:59-87.
18. Boks MP, de Jong NM, Kas MJ et al. Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology. *Epigenetics* 2012;7:20-8.
19. Aberg KA, McClay JL, Nerella S et al. Methylome-wide association study of schizophrenia: identifying blood biomarker signatures of environmental insults. *JAMA Psychiatry* 2014;71:255-64.
20. Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2462-71.
21. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:889-94.
22. Uher R. Gene-environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:3-14.
23. Børjglum AD, Demontis D, Grove J et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol Psychiatry* 2014;19:325-33.

Sundhedsstyrelsen

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Sundhedsstyrelsen meddeler, at der fra 10. november 2014 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

S02AA15	Ciloxan øredråber, 2care4 ApS
G03CA03	Estrofem mite tabletter*, 2care4 ApS
H02AB04	Solu-Medrol pulver og solvens til injektionsvæske*, ChemVet Pharma ApS
R03AC13	Formoterolfumarat »Copyfarm« inhalationspulver i kapsler*, Orifarm Generics A/S

*) Omfattet af tilskudsprissystemet.