

Dankzij genen gaan psychiaters weer op de omgeving letten

De afgelopen tien jaar is er veel geïnvesteerd in psychiatrische genomics. Doel: het vinden van een link tussen een genvariant en een psychiatrisch ziektebeeld. Sociaal georiënteerde mensen in de gezondheidszorg zagen de bui al hangen: straks wordt alles vanuit ‘de biologie’ verklaard. De voorlopige onderzoeksresultaten van genomics wijzen echter een onverwachte richting uit. Om het effect van genen in beeld te krijgen, blijken biopsychiaters zich over de omgeving te moeten buigen.

Ingrid Baart en Marjan Slob

‘We dachten dat ons lot in de sterren geschreven stond. Nu weten we, in grote lijnen, dat ons lot in onze genen ligt.’ Deze woorden tekent het tijdschrift *Time* op 20 maart 1989 op uit de mond van Nobelprijswinnaar James Watson, de ontdekker van de spiraalvorm van het DNA. Watsons boodschap liegt er niet om: ons lot hangt af van onze genen.

Mensen met een psychiatrische aandoening hebben een pittig lot toebedeeld gekregen. Als genen werkelijk cruciaal zijn, is het dus zaak om erachter te komen hoe de genen van sommige mensen de aanzet geven tot het produceren van stoffen die leiden tot psychiatrische verschijnselen. Wetenschappers zouden dan gericht medicijnen kunnen ontwikkelen die heel precies aangrijpen op die biologische processen - medicijnen die beter werken en minder bijwerkingen hebben. Zo zou de studie van het functioneren van het totale erfelijk materiaal in een organisme – ofwel genomics – het lot van mensen met een psychiatrische aandoening kunnen ombuigen.

Dit is de droom van veel biologisch gerichte psychiaters en de motor achter de opkomst van psychiatrische genomics halverwege de jaren negentig. Aanvankelijk dachten deze psychiaters optimistisch dat het een kwestie van tijd zou zijn eer dé genen voor schizofrenie, depressie, angststoornissen en autisme zouden zijn gevonden. De beroemde Amerikaanse biopsychiater Nancy Andreasen schetst zo’n beeld nog in haar boek *Schitterend nieuw brein: psychiatrie in het tijdperk van het genoom* uit 2001. De droom bleek zo wervend dat er veel geld is vrijgekomen voor onderzoek in deze richting. Mensen in de psychiatrie die niet zo biologisch georiënteerd waren, kwam dit eerder voor als een nachtmerrie. Zij vreesden

dat deze nadruk op genomics mensen met psychiatrische klachten zou reduceren tot hun biologie en de aandacht voor hun levensloop en persoonlijkheid zou wegdrukken.

Psychiatrische genomics heeft inmiddels de hele manier van onderzoek doen in de psychiatrie beïnvloed – ook in Nederland. Maar zowel droom als nachtmerrie zijn niet bewaarheid. Onder invloed van psychiatrische genomics kantelt het beeld van een psychiatrisch ziektebeeld, weg van de oude polarisaties tussen aanleg en opvoeding, ‘nature’ en ‘nurture’, binnen en buiten.

Om dit duidelijk te maken eerst een korte schets van het wetenschappelijke onderzoek in Nederland. De opkomst van psychiatrische genomics viel namelijk samen met een andere ontwikkeling: die van de schaalvergroting in de psychiatrie. Aanvankelijk voltrok het psychiatrisch onderzoek zich hier aan een plaatselijke universiteit, in een kortlopend project met betrekkelijk kleine aantallen proefpersonen – met verbrokkelde kennis als gevolg. In de jaren negentig velde de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO) het oordeel dat de kennis over psychiatrische aandoeningen hier ten lande gebrekkig was. Om dit te verhelpen startte ZorgOnderzoek Nederland Medische Wetenschappen (ZonMw) in 2001 het programma GeestKracht. Dit programma, met een looptijd van tien jaar en een budget van bijna 24 miljoen euro, heeft als doel het psychiatrisch onderzoek in Nederland te ‘moderniseren’. Zo financiert GeestKracht onder meer twee grootschalige, langlopende onderzoeksconsortia, één naar psychoses (GROUP) en één naar depressie en angststoornissen (NESDA). Binnen GROUP (Genetic Risk and Outcome of Psychosis) doen wetenschappers van verschillende snit onderzoek naar de factoren die iemand kwetsbaar kunnen maken voor een niet-affectieve psychose. Het consortium omvat vier academische centra (AMC Amsterdam, Groningen, Utrecht en Maastricht) en 33 GGz-instellingen. Bij 2000 mensen zijn onder meer verschillende diagnostische vragenlijsten afgenomen en is er bloed getapt. Alle gegevens zijn in een grote database gestopt.

De Nederlandse Studie naar Depressie en Angst (NESDA) onderzoekt, zoals de naam al zegt, het ontstaan en beloop van depressie en angststoornissen. Er werken drie academische medische centra in samen (VU Amsterdam, Groningen en Leiden), acht GGz-instellingen, en enkele andere instellingen, waaronder cliëntenorganisaties. De database van NESDA omvat bijna 3000 mensen. Het is de bedoeling dat de proefpersonen van GROUP en NESDA gedurende de looptijd van het onderzoek nog een paar keer worden getest om het verloop van de aandoening te kunnen meten.

GROUP en NESDA zijn niet opgezet om genomicsonderzoek te doen. Het doel was breder: ZonMw wilde het niveau van de psychiatrie verhogen en spoorde wetenschappers aan tot samenwerken. Maar de grote databases met testresultaten en bloedsamples die daarvan het resultaat zijn, vormen een zeer geschikte voedingsbodem voor genomicsonderzoek; het bloed levert het genetische materiaal van een individu, en die genen zijn vrij eenvoudig te linken aan de overige testresultaten. Genomicsexperts uit de Verenigde Staten vonden deze grote databases interessant. Inmiddels heeft de samenwerking met de University of California Los Angeles een subsidie van vier miljoen euro opgeleverd voor de genomicspoot van GROUP, waarmee dit project ineens tot de top vijf projecten op dit gebied in de wereld behoort. Ook NESDA heeft vanwege een subsidie van de Foundation for the National Institutes of Health een dergelijke status verworven.

Onze indruk is dat het wetenschappelijke accent zowel binnen GROUP als NESDA gaandeweg steeds meer verschuift richting genomics. Vreemd is dat eigenlijk niet. Psychiatrische genomics heeft de wind mee, en voor een wetenschapper die lid is van het consortium is genomicsonderzoek eenvoudig geworden. Om het oneerbiedig te zeggen: de database maakt het gemakkelijk om te ‘vissen’ naar genen die verband houden met bepaalde psychiatrische symptomen, en je komt er wetenschappelijk goed mee voor de dag. De modernisering van de psychiatrie heeft het genomicsonderzoek dus in de kaart gespeeld.

Een ideale situatie om de biologie van geestesziekten in kaart te brengen, zou je zeggen. De opbrengst van dit ‘vissen naar genen’ wijst echter niet zo eenduidig richting de biologie. Niemand in het veld betwist meer dat er een verband is tussen genen en een psychiatrisch ziektebeeld. Genen doen er toe. Maar hoe? Het leggen van een link tussen een bepaalde variant van een gen en een psychiatrisch symptoom verloopt -wereldwijd- minder vlotjes dan gehoopt. Er zijn wel artikelen gepubliceerd die verkondigden hét gen of dé genen voor bijvoorbeeld schizofrenie of depressie te hebben ontdekt. Maar andere onderzoekers konden die resultaten niet herhalen. Zo simpel blijkt het verband tussen gen en ziektebeeld niet te zijn – in ieder geval niet in het geval van psychiatrische symptomen.

Geleidelijk aan doemen de contouren op van het volgende model: de weg van een bepaalde genvariant naar het psychisch functioneren van een mens is veelal lang en gecompliceerd. Psychisch functioneren hangt zelden of nooit af van één gen, maar van meerdere genen, die op totaal andere plaatsen op het genoom kunnen liggen. Genen blijken elkaars werking soms gedeeltelijk op te heffen. En, belangrijker nog voor het denken over

geestesziekten, het ziet er naar uit dat genen vaak pas tot uitdrukking komen in nauwe samenwerking met de omgeving.

Als gevolg van deze onderzoeksresultaten begint aandacht voor de rol van de omgeving in het ontstaan van psychiatrische aandoeningen weer ‘in’ te raken. Het werk van het echtpaar Caspi en Moffitt heeft daar een flinke aanzet toe gegeven. Deze onderzoekers publiceerden begin deze eeuw de eerste aannemelijke bevindingen die erop wijzen dat omgevingsinvloeden en genetische invloeden samen tot een psychiatrisch ziektebeeld kunnen leiden. Het echtpaar onderzocht de hypothese dat mishandelde kinderen later vaak zelf anti-sociaal gedrag vertonen. Zij ontdekten dat alléén de mishandelde kinderen met een bepaalde genvariant (het zogenoemde MAOA-gen) later duidelijk vaker dergelijk gedrag vertoonden. Afzonderlijk konden genvariant noch mishandeling het antisociale gedrag goed voorspellen, maar *tezamen* waren ze opeens behoorlijk significant.

Het punt is, dat het in kaart brengen van omgevingsfactoren (hier: mishandeling) soms dus onmisbaar blijkt om de invloed van genen te achterhalen. Als een onderzoeker de omgeving niet in zijn onderzoek betreft, kan hij of zij de invloed van genen totaal over het hoofd zien. Die toont zich dan immers niet. Het ziet er naar uit dat een dergelijke dynamiek, waarbij gen en omgeving op elkaar inwerken en elkaars werking versterken of dempen, zich in de psychiatrie veel voordoet. Als dit het beeld is, dan kan een onderzoeker de werking van genen dus pas zichtbaar maken door ook de juiste omgevingsfactoren in zijn onderzoek te betrekken - en vice versa. Apart bestudeerd hoeven gen of omgeving geen zichtbare sporen te trekken in een mens, terwijl ze in samenhang opeens een krachtige voorspeller worden.

Door deze ontwikkelingen begint zich een nieuw onderzoeksmodel ofwel paradigma binnen de biologische psychiatrie af te tekenen: het zogenoemde gen-omgevingsinteractieparadigma. Onderzoekers binnen dit model gaan ervan uit dat zij waarschijnlijk meerdere genen en meerdere omgevingsfactoren in hun onderzoek op moeten nemen om resultaten te kunnen tonen. Onderzoek in deze betrekkelijk nieuwe traditie heeft al enkele concrete resultaten geboekt. Zo blijken ‘omgevingsfactoren’ zoals de dood van een geliefde, aanranding, huwelijksproblemen, of het verlies van een baan de kans op angststoornissen en depressie te vergroten – bij iedereen, maar waarschijnlijk met name bij personen die een ‘korte’ variant hebben van het gen dat codeert voor de aanvoer van de neurotransmitter serotonine. Ook minder ernstige gebeurtenissen kunnen mensen depressief maken, vooral als die mensen een neurotische aanleg hebben. Neuroticisme is ook weer gedeeltelijk genetisch bepaald; onderzoekers discussiëren nog over de vraag of hier dezelfde

korte variant van het gen in het spel is die een rol speelt bij het totstandkomen van depressies. Neurotische mensen komen door hun gedrag bovendien gemakkelijker in stressvolle omstandigheden terecht. Ze creëren dus deels stressvolle levensomstandigheden die weer kwetsbaar maken voor depressies. Dit alles geeft wel aan hoe ingewikkeld de kluwen van zich verstrengende factoren is die onderzoekers moeten ontwarren.

Niet alle onderzoekers binnen psychiatrische genomics maken overigens evenveel ruimte voor omgevingsfactoren. Sommigen beperken zich in hun eigen onderzoekspraktijk vooral tot het bestuderen van neurobiologische en neurocognitieve processen die samenhangen met genen. Maar ook deze wetenschappers erkennen inmiddels volmondig dat omgevingsfactoren er óók toe doen.

Het onderzoek in de psychiatrische genomics begon met een droom: het ontdekken van dé genen die leiden tot geestesziekten. Die ontdekkingen zouden de harde biologische mechanismen onder geestesziekten blootleggen. Daarmee lag ook een biologische remedie in het verschiet: er zouden pillen komen die precies aangrijpen op de moleculaire processen die in werking gezet worden door kwade genen. Die droom is niet helemaal voorbij, maar gaandeweg wel flink van aard veranderd: om de invloed van genen überhaupt zichtbaar te maken, moet de biologische psychiatrie ook naar de omgeving kijken. Zonder de ‘juiste’ omgeving komen veel genen die verband houden met psychiatrische symptomen namelijk niet eens tot expressie. De bekering tot de biologie die zich in de jaren negentig in de psychiatrie voltrok, maakt zo van binnenuit weer ruimte voor de invloed van de omgeving op het ontstaan van geesesaandoeningen. Een kleine ironie van de geschiedenis.