

Trenger vi genetikk i psykiatrien? Psykiatriske diagnoser i lys av genetisk forskning

Jan Haavik

Institutt for biomedisin, K. G. Jebsen Centre for Research on Neuropsychiatric Disorders, Universitetet i Bergen, og Psykiatrisk divisjon, Haukeland Universitetssykehus.

Jan.haavik@biomed.uib.no

Molekylærgenetisk forskning er i sterk vekst og vil prege diskusjonen omkring normalitet, diagnoser og sykdom i fremtidens psykiatri. Aktører i psykiatrifeltet trenger kjennskap til genetikk for å kunne vurdere relevansen av nye funn for egen praksis.



UTEN RESPEKT: - Det er usannsynlig at biologien vil respektere diagnostiske grenser som har blitt til i flertallsbeslutninger i diagnosekomiteer, skriver Jan Haavik.

Foto: Flickr / E. Schepers

En psykiatrisk revolusjon?

Tidsskriftet The Lancet publiserte våren 2013 en studie der det ble rapportert mulige sårbarhetsgener for fem vanlige psykiatriske lidelser (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, 2013). Tidsskriftet omtalte dette på lederplass som «A revolution in psychiatry». De mente at de nye genetiske funnene var av fundamental betydning og åpner for årsaksbasert klassifikasjon av psykiske lidelser. Lancet hevdet også at de nye genetiske funnene overskygger de mye omtalte, men relativt trivielle diskusjonene omkring nye diagnosekriterier i DSM-5 og ICD11. Er det virkelig grunnlag for en slik entusiasme? Og i så fall – hvordan bidrar egentlig ny kunnskap om genetikk til psykiatrisk diagnostikk?

Klassisk kvantitativ genetik

Egenskaper (fenotyper) hos levende organismer bestemmes av summen av genetiske og miljøbetingede faktorer, samt av samspillet mellom disse. Også for komplekse fenomener, som symptomer og menneskelig atferd, kan en benytte kvantitativ genetisk forskning (tvillingstudier, familiestudier, adopsjonsstudier) for å skille mellom arvelige og miljøbetingede årsaker. Tvillingstudier har vist seg spesielt nyttige, fordi en kan anta at eneggede (monozygote) tvillinger har tilnærmet identiske gener, og at den fenotypiske variansen derfor kan tilskrives miljø og gen–miljøinteraksjoner. Basert på tvillingstudier er arveligheten (heritabiliteten, h^2 , angitt fra 0 til 1 eller som % av 100) av schizofreni, bipolar lidelse, ADHD og autisme oftest estimert til å være omkring 70–90 %, mens arveligheten av depresjon og generalisert angstlidelse synes noe lavere (30–40 %) (Bienvenu, Davydow et al., 2011). Estimert arvelighet varierer mellom ulike studier, blant annet fordi den gjelder for en bestemt populasjon i et bestemt miljø og tidspunkt.

Det menneskelige genom er svært stabilt. Nye mutasjoner oppstår med en frekvens på ca. 50–100 nye varianter per generasjon, eller omtrent en endring pr. 100 millioner basepar

Familie- og tvillingstudier har også påvist overlappende genetisk sårbarhet for mange vanlige psykiatriske lidelser, inkludert autismespektrumlidelser, ADHD, depresjon, schizofreni og bipolar lidelse. Disse observasjonene stemmer med klinisk praksis, der de samme symptomene kan tilfredsstille kriteriene for flere diagnoser, og pasienter kan få ulike diagnoser gjennom behandlingsforløpet. Kunnskapen om kvantitativ genetik ved psykiatriske lidelser har økt betydelig de siste 20 årene. Noen av endringene som ble innført i DSM-5 sammenlignet med tidligere utgaver av manualen, var nettopp motivert ut fra økt kunnskap om at grensene mellom diagnostiske kategorier er mer utydelige enn tidligere antatt (og som gjenspeilte seg i DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2013). Dette betyr at enkelte symptomer kan finnes, i ulik alvorlighetsgrad, ved mange tilstander.

Molekylærgenetikk

Ved hjelp av molekylærgenetiske metoder kan en påvise sårbarhetsgener på DNA-nivå og undersøke hvordan DNA-varianter bidrar til den observerte fenotypen. Ved de klassiske mendelske arvelige sykdommer er arveligheten høy. Dersom en har tilgang til en familie med flere syke og friske individer, kan en med dagens teknologi ofte relativt raskt påvise genet eller genene som forårsaker sykdommen. Psykiatriske symptomer finnes ved mange sjeldne mendelske sykdommer. Disse forårsakes av ett enkelt eller noen få gener. Men de vanlige psykiatriske lidelsene er genetisk komplekse tilstander med mange sårbarhetsgener som hver for seg bidrar lite til den totale fenotypiske variasjonen. Dette gjør det utfordrende å finne sikre genetiske sårbarhetsfaktorer for psykiatriske lidelser.

Molekylærgenetiske metoder kan benyttes for å studere psykiatriske symptomer og lidelser både som kategoriske fenotyper (diagnoser) og som kontinuerlige variabler, inkludert selvrapporterte symptomer i befolkningsstudier. Fordi effekten av den enkelte genvariant er beskjeden, trengs det store grupper og hittil har de største studiene benyttet pasientkontrollmaterialer. Det menneskelige genom er svært stabilt. Nye mutasjoner oppstår med en frekvens på ca. 50–100 nye varianter per generasjon, eller omtrent en endring pr. 100 millioner basepar. Ettersom bare ca. 1.5 % av DNA

koder for proteiner, vil nye mutasjoner svært sjelden ramme den proteinkodende delen (eksomet) av genomet (Kong, Frigge et al., 2012). Mutasjonsfrekvensen er relativt konstant, og en kan derfor trygt fastslå at den tilsynelatende økende prevalens av enkelte psykiatriske lidelser ikke skyldes en plutselig akkumulering av nye genetiske varianter i befolkningen.

DNA-ANALYSER

- Menneskegenomet omfatter vel 3 milliarder basepar fordelt på 23 kromosomer, hvorav > 99,5 % deles av alle individer.
- DNA-studier har avslørt mange typer av DNA-varianter som alle kan gi opphav til sykdom, inkludert kromosomfeil, strukturelle DNA-varianter (kopinummervarianter, CNVs) og enkeltnukleotid-polymorfismer (single nucleotide polymorphisms, SNPs). Sistnevnte er den vanligste typen av DNA-variasjon.
- Omtrent 15 millioner vanlige SNP-varianter er funnet hos mennesker (> 1 % allelfrekvens). Hittil er det dessuten kartlagt over 30 millioner sjeldne DNA-varianter. Ettersom DNA blir sekvensert fra flere mennesker og befolkningsgrupper, vil antallet sjeldne og private DNA-varianter fortsette å stige. Derimot er de vanligste DNA-variantene nå godt kartlagt.
- Mens det tidligere bare var praktisk mulig å studere en enkelt eller noen få genetiske varianter, er det nå blitt vanlig å studere et stort antall genetiske markører samtidig (typisk 1 million varianter) fordelt utover alle våre kromosomer.
- Denne teknikken benyttes ved helgenomiske assosiasjonsstudier (genome wide association studies, GWAS), der en antar at mange vanlige genetiske varianter hver for seg bidrar med en liten additiv risiko for en fenotype, f.eks. et symptom eller en psykiatrisk lidelse. Ved å undersøke om noen av disse markørene finnes hyppigere hos syke enn hos friske individer, kan en påvise sårbarhetsgener og lage hypoteser for hvordan disse eventuelt kan bidra til en spesiell fenotype.
- Genetisk variasjon bidrar til normale egenskaper, sykdomsrisiko og er et grunnlag for epigenetisk modifikasjon av genuttrykk.

Genetikk og statistikk

Ettersom systematisk sammenligning mellom frekvensen av genvarianter på en million ulike steder i genomet innebærer mange statistiske tester og muligheter for falskt positive sammenhenger, er en blitt enige om å kreve en stringent grense for å kunne hevde helgenomisk signifikant assosiasjon ($p < 5 \times 10^{-8}$). Selv om mange DNA-varianter bidrar til risikoen for psykiatriske lidelser, har det strenge kravet til statistisk signifikans bidratt til at svært få genvarianter hittil har nådd denne terskelverdien. Mange antatte kandidatgener for psykiske lidelser regnes ikke som «sikre» basert på en slik definisjon. Både for psykiatriske lidelser og andre fenotyper er det en sterk sammenheng mellom antall pasienter og kontrollpersoner som er studert, og sannsynligheten for å oppnå helgenomisk signifikante funn. Det har særlig vært satset mye på å studere arveligheten ved schizofreni. Det er samlet titusenvis av pasienter med denne diagnosen og det er nylig påvist over hundre helgenomisk

signifikante DNA-varianter for schizofreni. Disse genvariantene fordeler seg på mange genetiske loci og flere mulige mekanismer. Det passer med en forståelse av schizofreni som en biologisk heterogen sykdomsgruppe også på DNA-nivå. En studerer nå genetiske markører ved mange andre pasientgrupper og sammenligner genetiske funn mellom diagnosegrupper.

Ved å sammenligne frekvensen av mange markører hos pasienter og kontrollpersoner kan en estimere den totale varians av risiko som kan forklares av SNPs (SNPheritabilitet, h^2 SNP). I en nylig studie av ADHD, autisme, bipolar lidelse, depresjon og schizofreni ble det rapportert en SNP-heritabilitet på 17–28 %. Dette kan betraktes som et direkte molekylært bevis for at det finnes mange DNA-varianter som *til sammen* medierer den arveligheten som en lenge har observert ved hjelp av kvantitative genetiske metoder (Cross- Disorder Group of the Psychiatric Genomics, 2013). I de nevnte studiene oppnådde de fleste markørene hver for seg ikke statistisk signifikans, men ved å benytte polygenisk score-analyser kan en både studere overlappende signaler og lage profiler over genvarianter som er forskjellige ved disse diagnosene. Det er vist en betydelig kovariasjon mellom disse fem diagnosegruppene, det vil si at de har mange felles genetiske markører. Polygenisk score-analyser har påvist moderate overlappende signaler mellom schizofreni hos voksne og ADHD hos barn (Hamshire, Stergiakouli et al., 2013), men også genetiske forskjeller mellom disse diagnosegruppene og mellom ulike subtyper av schizofreni (Bigdeli, Bacanu et al., 2014).

Selv om en kan fastslå at det finnes mange unike og felles sårbarhetsgener for schizofreni, ADHD og bipolar lidelse (og for flere av de andre studerte diagnosene), har det vært vanskelig å peke på konkrete gener og biologiske mekanismer som kan mediere denne sårbarheten. Et lite unntak gjelder for genetiske markører knyttet til *CACNA1C*- og *CACNB2*-genene. Disse koder for underenheter i spenningsstyrte kalsiumkanaler og kan derfor påvirke depolarisering av nerveceller og frigjøring av neurotransmittere. Disse genene er vist å være assosiert med flere psykiatriske lidelser (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, Smoller et al., 2013), samt flere somatiske sykdommer, og kan være kandidater for fremtidige legemidler.

Implikasjoner for psykiatrisk diagnostikk

Det tydeligste funnet fra molekylærgenetisk forskning av komplekse lidelser er at det *ikke* finnes noen få sårbarhetsgener med sterk effekt, men at sykdomsrisikoen snarere utgjøres av en sum av mange vanlige og sjeldne genvarianter. Like lite som det finnes perfekte mennesker, finnes det noe perfekt genom. DNA-sekvensene hos alle mennesker inneholder mange «feil» og «hull» som bidrar til våre fenotypiske særegenheter. Noen ganger er omfanget og plasseringen av disse mutasjonene så kritisk at det gir symptomer i form av somatisk eller psykiatrisk sykdom, men organismen har ellers en forbløffende evne til å tåle mindre avvik. Fra det molekylære nivå, via celler og nettverk, er hjernen utrustet med homeostatiske mekanismer som kan motstå skadelige påvirkninger og samtidig utvikle seg i samspill med omgivelsene.

Alle mennesker har sin unike genetiske profil, og det er usannsynlig at biologien vil respektere diagnostiske grenser som har blitt til i flerstallsbeslutninger i diagnosekomiteer, ofte basert på praktiske hensyn og vitenskapelig dokumentasjon av vekslende kvalitet. For de største pasientgruppene vil derfor genetiske funn på kort sikt ikke automatisk lede til nye nosologiske kategorier eller erstatte klinisk diagnostikk. Selv om DNA-markører brukes i forskning for å kategorisere store grupper av pasienter, er usikkerheten så stor at en sjelden kan bruke den enkeltes genetiske profil i praktisk diagnostikk. Likevel kan ny molekylærgenetisk kunnskap raskere omsettes til ny praksis for mindre pasientgrupper. DNA-sekvensering har vist at noen pasienter med autisme har

sjeldne arvelige metabolske forstyrrelser som kan diagnostiseres og muligens behandles med spesifikk tilrettelagt diett (Novarino, El-Fishawy et al., 2012). Kopinummervarianter (CNVs) forekommer sjeldnere enn enkeltnukleotidpolymorfismer (SNPs), men har større effekt og er assosiert med flere psykiatriske lidelser, særlig i kombinasjon med psykisk utviklingshemning og epilepsi. Det er derfor foreslått at rutinemessig undersøkelse av kopinummervarianter bør inngå i utredning av schizofreni, slik det mange steder allerede gjøres ved autisme og psykisk utviklingshemning (Costain, Lionel et al., 2013).

Nye diagnosesystemer?

Kliniske symptomer kan utløses av mange årsaker. Historien har vist at beskrivelse av undergrupper av pasienter med definerte symptomer, utløsende faktorer og klinisk forløp ofte er det første skrittet mot å finne effektiv forebygging og behandling. Somatiske symptomer som feber eller smerter kan utløses av mange forskjellige årsaker som krever høyst ulik behandling. Psykiatriske symptomer som depresjon og psykose kan betraktes som like uspesifikke sykdomsmarkører. Med økende medisinsk innsikt har mange tidligere antatte «psykiatriske sykdommer» gradvis havnet i andre kapitler av diagnosemanualene. Dette har skjedd etter hvert som det har vist seg at symptomene kan utløses av infeksjoner, arvelige nevrodegenerative tilstander, metabolske og endokrine forstyrrelser, toksiske eller traumatiske hjernesker med mer.

En kan derfor trygt fastslå at den tilsynelatende økende prevalens av enkelte psykiatriske lidelser ikke skyldes en plutselig akkumulering av nye genetiske varianter i befolkningen

Med utgangspunkt i molekylærgenetiske metoder kan en påvise biologiske mekanismer som også kan brukes for å klassifisere sykdommer. Genetiske analyser av kreftsvulster gjør det mulig å velge den behandlingen som har størst mulig effekt med minst mulige bivirkninger, «personalized medicine». Behandling tilpasset genetiske undergrupper av pasienter er også under utprøving i psykiatrien. Dette har blitt kalt «personalized» eller «skreddersydd» psykiatri. Selv om en kan definere slike diagnostiske undergrupper, betyr det selvsagt ikke at all behandling kan eller bør standardiseres. Mange andre individspesifikke forhold hos pasient og terapeut vil bidra til at hvert enkelt menneske i sum mottar sin egen unike behandling.

DSM-revisjonen har vært inspirert av fremgangen i somatisk medisin og et ønske om å definere nye kategorier som bedre avspeiler ulikheter innenfor tradisjonelle diagnosegrupper. Selv om det er ønskelig å utvikle en årsaksbasert diagnostikk, må vi erkjenne at det både i somatisk medisin og psykiatri fortsatt er store diagnosegrupper der vi har begrenset kunnskap om etiologi og patogenese. Det er derfor fortsatt uklart om DSM-5 med sine nye kategorier og undergrupper totalt sett har gitt økt diagnostisk validitet. Steven Hyman ved Harvard Universitet har beskrevet (18. oktober 2013) DSM-prosessen som en «orgie i splitting», ut fra diskutabile kriterier. Basert på kunnskap om genetikken ved komplekse tilstander er det foreløpig moderat empirisk støtte for et finsiktet diagnosesystem. Kjente sårbarhetsgener for psykiske lidelser gir symptomer som krysser diagnosegrenser, og dette passer bedre med et diagnosesystem med et begrenset antall faste kategorier, men tallrike individuelle særegenheter.

Hvor går fremtidens psykiatri?

Entusiasmen som har ledsaget de nye, men beskjedne genetiske funnene for psykiatriske lidelser, må forstås på bakgrunn av at det tidligere har vært vanskelig å finne «sikre» genetiske markører for komplekse lidelser. Mange har ønsket å fjerne seg fra den tradisjonelle, historisk betingede og problematiske nosologien ved psykiske lidelser. Fra 2009 har National Institutes of Mental Health (NIMH) i USA finansiert The Research Domain Criteria project (RDoC), der en utreder alternative klassifikasjoner av psykiske lidelser basert på observert atferd og nevrobiologiske mål <http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>. Både kvantitativ genetik og molekylærgenetikk kan bidra til å konstruere nye diagnosegrupper basert på biologisk sårbarhet. Genetiske data kan derfor få en sentral plass i denne alternative nosologien, som ikke er tenkt å erstatte nåværende diagnosesystemer, men snarere å inspirere til mer forskning på tvers av tradisjonelle diagnosegrenser.

Det ligger i forskningens natur at det er umulig å forutsi de langsiktige effektene av genetiske studier på psykiatrisk diagnostikk og praksis. Det er mye lettere å fastslå hva denne forskningen *ikke* vil gjøre: Den vil nemlig ikke gi en enkel forklaring på genetisk sårbarhet eller sykdomsmekanismer innenfor rammen av etablerte diagnosekategorier. Den kan heller ikke erstatte klinisk diagnostikk, og den vil på kort sikt neppe gi oss revolusjonerende nye behandlingsmuligheter for store pasientgrupper. Det er likevel ingen vei tilbake. Pandora har lettet på lokket av sin eske. Psykiatrifeltet må forholde seg aktivt til ny kunnskap, enten den kommer fra humanistiske tradisjoner, nevrovitenskap, genetik eller andre fagfelter. Genetiske metoder bidrar til å avsløre litt av de fantastiske, mangfoldige biologiske mekanismene som er med på å utforme vår personlighet og våre sosiale interaksjoner, men som også kan forårsake funksjonstap og lidelse. Dette er ikke synonymt med genetisk determinisme. Med økt innsikt følger gjerne større respekt for kompleksiteten og alt vi *ikke* vet.

Referanser

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed)*. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing.
- Bienvu, O. J., Davydow, D. S. & Kendler, K. S. (2011). Psychiatric «diseases» versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychological Medicine* 41(1): 33–40.
- Bigdeli T.B., Bacanu, S. A., Webb, B.T., Walsh, D., O'Neil, F.A., Fanous, A.H.,... Kendler, K.S. (2014). Molecular validation of the schizophrenia spectrum. *Schizophrenia Bulletin* 40(1):60–65.
- Costain, G., Lionel, A. C., Merico, D., Forsythe, P., Russell, K., Lowther, C., ... Bassett, A. S. (2013). Pathogenic rare copy number variants in community-based schizophrenia suggest a potential role for clinical microarrays. *Human Molecular Genetics* 22(22): 4485–4501.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genomewide SNPs. *Nature Genetics* 45(9): 984–994.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, Smoller, J. W. Craddock, N. Kendler, K. Lee, P. H. Neale, B. M. ... P. F. Sullivan (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genomewide analysis. *Lancet* 381(9875): 1371–1379.
- Hamshere, M. L., Stergiakouli, E., Langley, K., Martin, J., Holmans, P., Kent, L., ... Craddock, N. (2013). Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 203(2): 107–111.

Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem, P., Magnusson, G., ... Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488(7412): 471–475.

Novarino, G., El-Fishawy, P., Kayserili, H., Meguid, N. A., Scott, E. M., Schroth, J., ... Gleeson, J. G. (2012). Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy. *Science* 338(6105): 394–397.