

## Op zoek naar de genen voor angst en depressie

D.I. Boomsma en E. Slagboom

Er is een grote behoefte aan meer inzicht in de etiologie van angst en angststoornissen: angststoornissen komen zeer veel voor, worden vaak niet onderkend en patiënten komen niet zelden met andere (somatische)klachten bij een arts (Kerngroep Biologische Psychiatrie, 1992; Ormel et al., 1995). Genetisch-epidemiologisch en moleculair-genetisch onderzoek bieden op dit moment een veelbelovend perspectief.

De identificatie van genen die de vatbaarheid voor angst en depressie beïnvloeden, zal een belangrijke impuls kunnen geven aan het biopsychologisch onderzoek naar hun etiologie. Genetisch-epidemiologisch onderzoek binnen families laat een vrij grote mate van familiale overeenkomst zien voor angst en geassocieerde eigenschappen zoals neuroticisme en depressie. Uit tweelingonderzoek blijkt dat deze overeenkomsten worden veroorzaakt door genetische verwantschap en niet door een gedeelde (gezins)omgeving. Bovendien is gebleken dat de comorbiditeit tussen bijvoorbeeld angst en depressie voor een groot deel kan worden verklaard doordat dezelfde genen van invloed zijn op zowel angst als depressie. De localisatie, met behulp van koppelingenonderzoek, en mogelijk de identificatie van deze genen vormt de kern van het onderzoek "The genetic basis of anxiety and depression: mapping quantitative trait loci in humans".

De moleculaire genetica is zeer succesvol in het vinden van koppeling tussen DNA markers en monogenetische aandoeningen, maar het localiseren van genen die continu variërende eigenschappen beïnvloeden vormt, zeker bij de mens, op dit moment nog een grote uitdaging. Multifactoriële eigenschappen zijn de resultante van polygenetische en omgevingsinvloeden. Het localiseren van genen voor polygenetische, quantitative eigenschappen (quantitative trait loci: QTLs) bij de mens is haalbaar, dankzij vorderingen in de statistische methodologie en de beschikbaarheid van grote aantallen polymorfe DNA markers, die verspreid liggen over het hele menselijke genoom. Omdat een enkele QTL mogelijk slechts een klein deel van de variantie in een bepaalde eigenschap verklaart en gevonden moet worden tegen een achtergrond van andere loci en omgevingsinvloeden, blijft het in humaan onderzoek (in tegenstelling tot bijvoorbeeld onderzoek met selectielijnen) moeilijk QTLs te op te sporen. Gelukkig zijn er voor het voorgestelde project op grond van dieronderzoek een aantal chromosomale kandidaatgebieden beschikbaar, waar zich mogelijk QTLs bevinden, die samenhangen met de genetische vatbaarheid voor angst.

In 1995 verscheen in Science een baanbrekend artikel over een moleculair-genetisch onderzoek naar emotionaliteit in

muisen (Flint et al., 1995). Emotionaliteit in muizen is een veel gebruikt diermodel voor angst/neuroticisme bij de mens. De effecten van anxiolytica bijvoorbeeld en de resultaten uit electrofysiologisch onderzoek suggereren dat eenzelfde neurale substraat ten grondslag ligt aan emotionaliteit bij de muis en angst bij de mens. Flint et al. vonden dat in muizen alle genetische variantie in emotionaliteit kon worden verklaard door de additieve werking van 3 QTLs op muis-chromosomen 1, 12 en 15. Gegeven dat variantie in angst bij de mens voor een belangrijk deel genetisch bepaald is, is het mogelijk dat homologe genen bij de mens geheel of gedeeltelijk de genetische vatbaarheid voor angst verklaren.

Wij beogen om de komende jaren:

1. 500 twee-eiige tweelingen en/of sibling (broer/zuster) paren te selecteren die extreem scoren op een multivariaat angst/depressie criterium. Zowel extreem concordante als extreem discordante paren worden geselecteerd
2. DNA te verzamelen bij deze paren, bij hun ouders en eventueel overige broers en zusters
3. ten minste 250 microsatellietmerkers te typeren, te beginnen met kandidaatgebieden die homoloog zijn met de chromosomale gebieden die in de muis de QTLs voor emotionaliteit herbergen
4. koppelingsanalyses uit te voeren om de QTLs te localiseren die de vatbaarheid voor angst en depressie in de mens beïnvloeden
5. het DNA van de ouders te gebruiken voor het doen van transmission/disequilibrium tests (TDT), teneinde de via koppelingsanalyse gesuggereerde chromosomale gebieden met fijnkartering te verkleinen (Ewens & Spielman, 1995).

Voor dit onderzoek kan gebruik worden gemaakt van een groot databestand dat bestaat uit gegevens met betrekking tot onder meer neuroticisme, angst, depressie en andere indicatoren van psychopathologie. Deze gegevens zijn de afgelopen jaren verzameld bij Nederlandse gezinnen bestaande uit adolescente en jongvolwassen een- en twee-eiige tweelingen, hun ouders en hun broers en zusters. In 1991, 1993 en 1995 hebben in het totaal 2712 gezinnen meegedaan aan vragenlijstonderzoek, waarvan de meeste gezinnen twee of drie keer. Begin 1997 is een vierde lijst verstuurd. Deze lijst is ook verstuurd aan tweelingen en hun broers en zusters die nog niet eerder meededen, om de groep personen waaruit kan worden geselecteerd zo groot mogelijk te maken.

De genetische analyse van de gegevens van de eerste vragenlijsten wijst op een vrij hoge erfelijke bepaaldheid (rond de 50%) van individuele verschillen in angst, depressie en neuroticisme. Multivariate en longitudinale analyse van de data laat ook zien dat de meeste genetische variantie in indicatoren van angst, depressie en neuroticisme gemeenschappelijk is terwijl de meeste omgevingsvariantie specifiek is voor deze eigenschappen. Bovendien zijn de genetische invloeden zeer stabiel in de tijd. Deze resultaten vormen het uitgangspunt voor optimale selectie van proefpersonen.

Voor de data-analyse wordt een variant van het koppelingsonderzoek gebruikt waarbij wordt gekeken naar "allele sharing" op een bepaald merkerlocus. Broers/zusters kunnen op een polymorf locus 0, 1 of 2 dezelfde allelen erven van hun ouders. Als het delen van allelen (vaak aangeduid met IBD (identity-by descent) status) voor een DNA merker samengaat met een hogere overeenkomst in een continu fenotype en het niet gemeenschappelijk hebben van merker

alleen samengaat met grote verschillen in fenotype, dan is het waarschijnlijk dat de DNA merker in de buurt van een QTL ligt. Recent ontwikkelde software (bijvoorbeeld Mapmaker/Sibs van Kruglyak & Lander, 1995) geeft multipoint schattingen van IBD status voor ieder sibling paar op ieder punt van een chromosoom waarbij de informatie van alle gemeten merkers op dat chromosoom wordt gebruikt.

Genoomscans, waarbij met een groot aantal merkers IBD status op alle chromosomen wordt bepaald, leveren waarschijnlijk de localisatie van major gene loci op, als ze er zijn. Wel is een belangrijke vraag, met name als complexe eigenschappen worden onderzocht waarbij meerdere genen een rol spelen, onder welke condities een scan voldoende "power" heeft die genen te localiseren. Uitgebreid simulatie-onderzoek heeft namelijk aangetoond dat de power om QTLs voor polygenetische eigenschappen te localiseren beperkt is, tenzij echter extreem scorende personen kunnen worden geselecteerd (Risch & Zhang, 1995) en/of gewerkt kan worden met multivariate fenotypes die een gemeenschappelijke genetische basis hebben (Boomsma, 1996).

Het toetsen van significante koppeling tussen de fenotypische data en de DNA merkers zal gedaan worden door gebruik te maken van alle fenotypische data, zowel van het geselecteerde (en getypte) deel van het sample als van het niet-geselecteerde deel. De gegevens van de een-eiige tweelingen, die deel uitmaken van het niet-geselecteerde deel van het sample, bevatten uiteraard geen informatie om koppeling te vinden, maar deze data kunnen wel worden gebruikt om zo nauwkeurig mogelijke schattingen van parameters te verkrijgen.

Deze laatste stap van de data-analyse wordt uitgevoerd met "structural equation modeling" waarbij parameters geschat worden met maximum-likelihood methodes (Neale, 1997). Inmiddels is met deze aanpak ervaring opgedaan in een groot, door NIH gefinancierd project, waarin een genoomscan wordt uitgevoerd bij 500 twee-eiige tweelingparen teneinde QTLs te localiseren die bijdragen aan het risico op quantitative risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten, namelijk lipide en (apo)lipoproteïne niveaus. De eerste resultaten uit deze scan laten zien dat het inderdaad mogelijk is om met deze benadering significante koppeling te vinden.

We hopen dat het angstonderzoek zal leiden tot het verkrijgen van meer inzicht in de etiologie van angst en depressie. Het identificeren van een onbekend gen kan leiden tot nieuwe aanwijzingen voor biochemisch en farmaceutisch onderzoek. Ook als een gen nog niet geïdentificeerd, maar wel gelocaliseerd is, is het mogelijk om binnen families met merkeronderzoek personen op te sporen die een verhoogd risico lopen.

Vroege diagnose van personen in "at risk" families kan belangrijk zijn vanwege tijdige en adequate therapeutische behandeling of aanpassingen van de leefstijl. Speciaal bij multifactoriële eigenschappen en aandoeningen spelen omgevingsfactoren een belangrijke rol. Tot mogelijke toekomstige toepassingen behoren daarnaast ook het stellen van een differentiële diagnose en het toepassen van genetische classificering naast de reeds gebruikelijke classificaties. Deze classificering kan leiden tot verbeterd inzicht in variaties met betrekking tot verloop van de ziekte en de respons op therapie.

## Referenties

1. Boomsma DI. Using multivariate genetic modeling to detect pleiotropic quantitative trait loci. *Behavior Genetics* 1996; 26:161-166.
2. Ewens WJ, Spielman RS. The transmission/disequilibrium test: history, subdivision, and admixture. *Am J Hum Genet* 1995; 57:455-464.
3. Flint J, Corley R, DeFries JC, Fulker DW, Gray JA, Miller S & Collins AC. A simple genetic basis for a complex psychological trait in mice. *Science* 1995; 269: 1432-1435.
4. Kerngroep Biologische Psychiatrie: Biologische Psychiatrie: Een ontbrekende schakel, Ministerie Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Rijswijk, 1992.
5. Kruglyak L, Lander ES. Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1995; 57:439-454.
6. Neale MC (1997) Mx. Statistical Modeling (Medical College of Virginia, USA).
7. Ormel J, Sytema S & Oldehinkel AJ. Epidemiologische aspecten van angst. In *Leerboek Angststoornissen. Een Neurobiologische Benadering*, ed. JA den Boer & HGM Westenberg, 1995; 82-125.
8. Risch N, Zhang H. Extreme discordant sib pairs for mapping quantitative trait loci in humans. *Science* 1995; 268: 1584-1589.

[Dr. D.I. Boomsma is verbonden aan de Vrije Universiteit Amsterdam, vakgroep Fysiologische Psychologie. Dr. E. Slagboom is werkzaam bij TNO/PG, Leiden]