



# Genetica en erfelijkheid bij bipolaire stoornis

Forum Ups & Downs  
13 oktober 2018

Prof. dr. Stephan Claes

UPC KU Leuven



# Genetica en erfelijkheid bij bipolaire stoornis

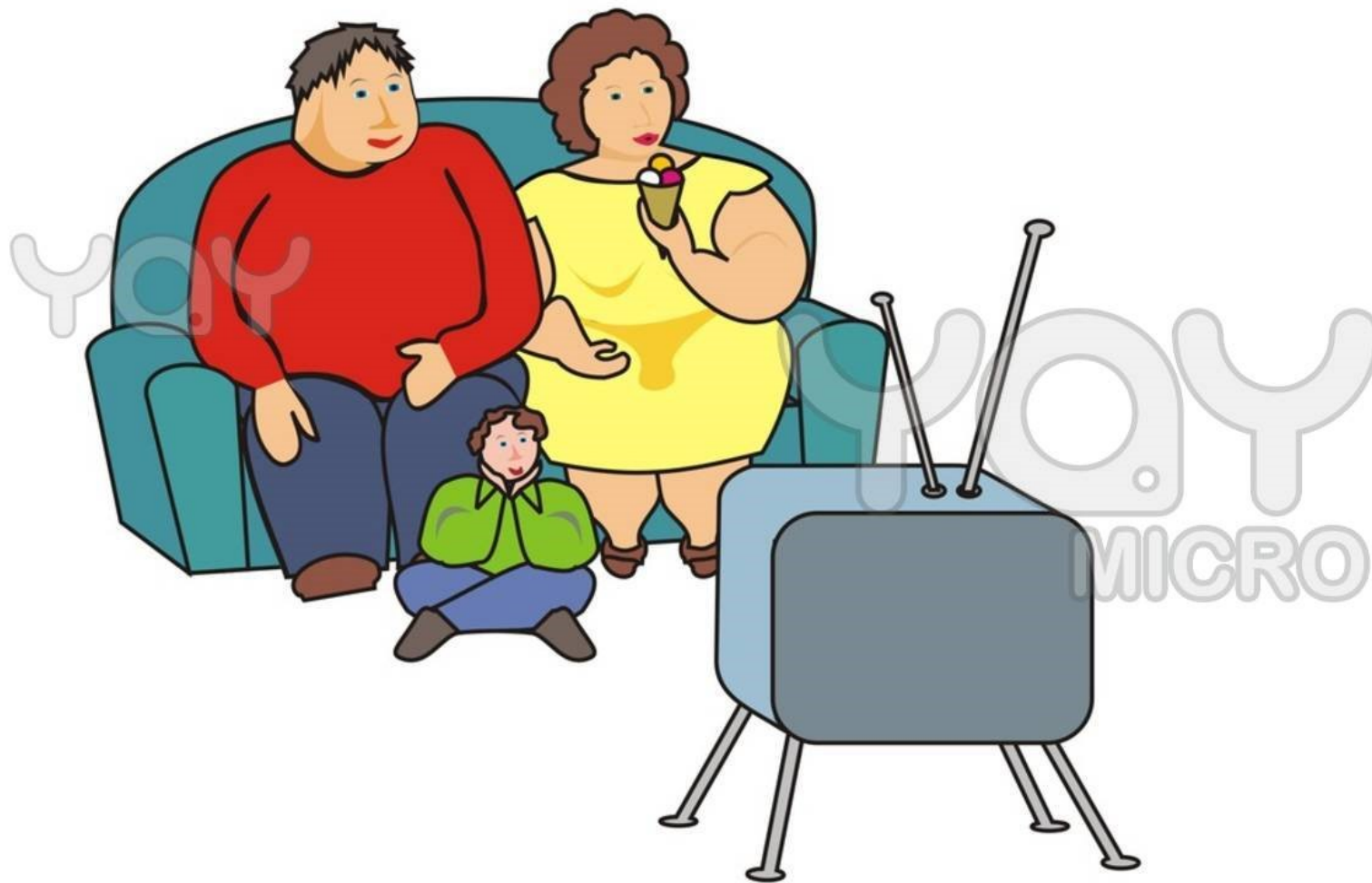
1. Hoe genetisch is bipolaire stoornis?
2. Genetica: een korte inleiding
3. Op zoek naar genen voor bipolaire stoornis
4. Genetische counseling in psychiatrie
5. Besluit



# Is bipolaire stoornis familiaal?

Studie	Aantal eerstegraads verwanten	% bipolaire stoornis in eerstegraads verwanten
Perris, 1966	627	10.2
Mendlewicz, 1974	606	17.7
Gershon et al., 1975	341	3.8
James, 1975	239	6.4
Petterson, 1977	472	3.6
Angst, 1980	400	2.5
Dunner, 1980	1199	4.2
Taylor, et al., 1980	600	4.8
Gershon et al., 1982	598	8.0
Tsuang et al., 1985	608	3.9
Rice et al., 1987	557	5.7
<b>Totaal</b>	<b>7364</b>	<b>6.8</b>

# Nature or nurture?





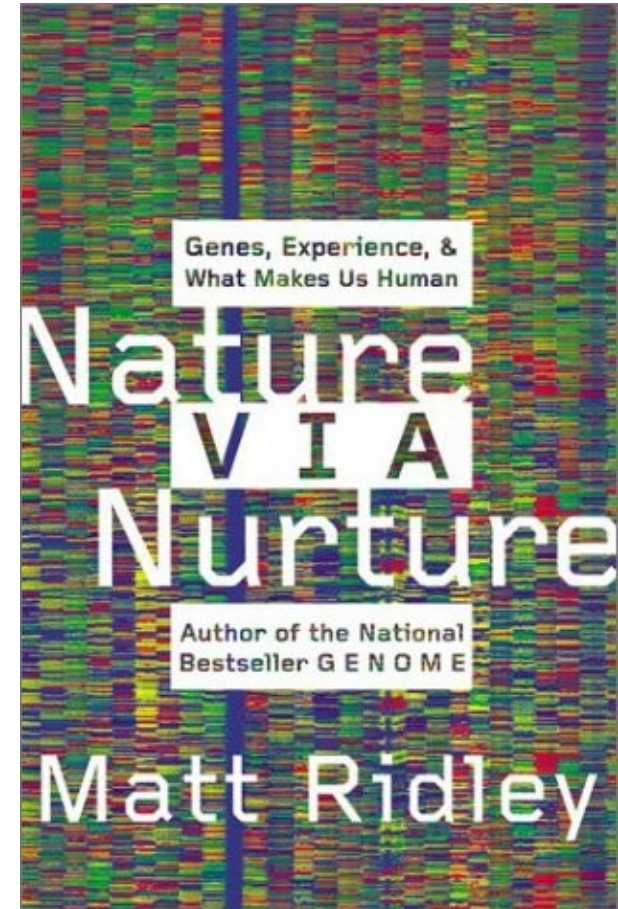
# Tweelingen...





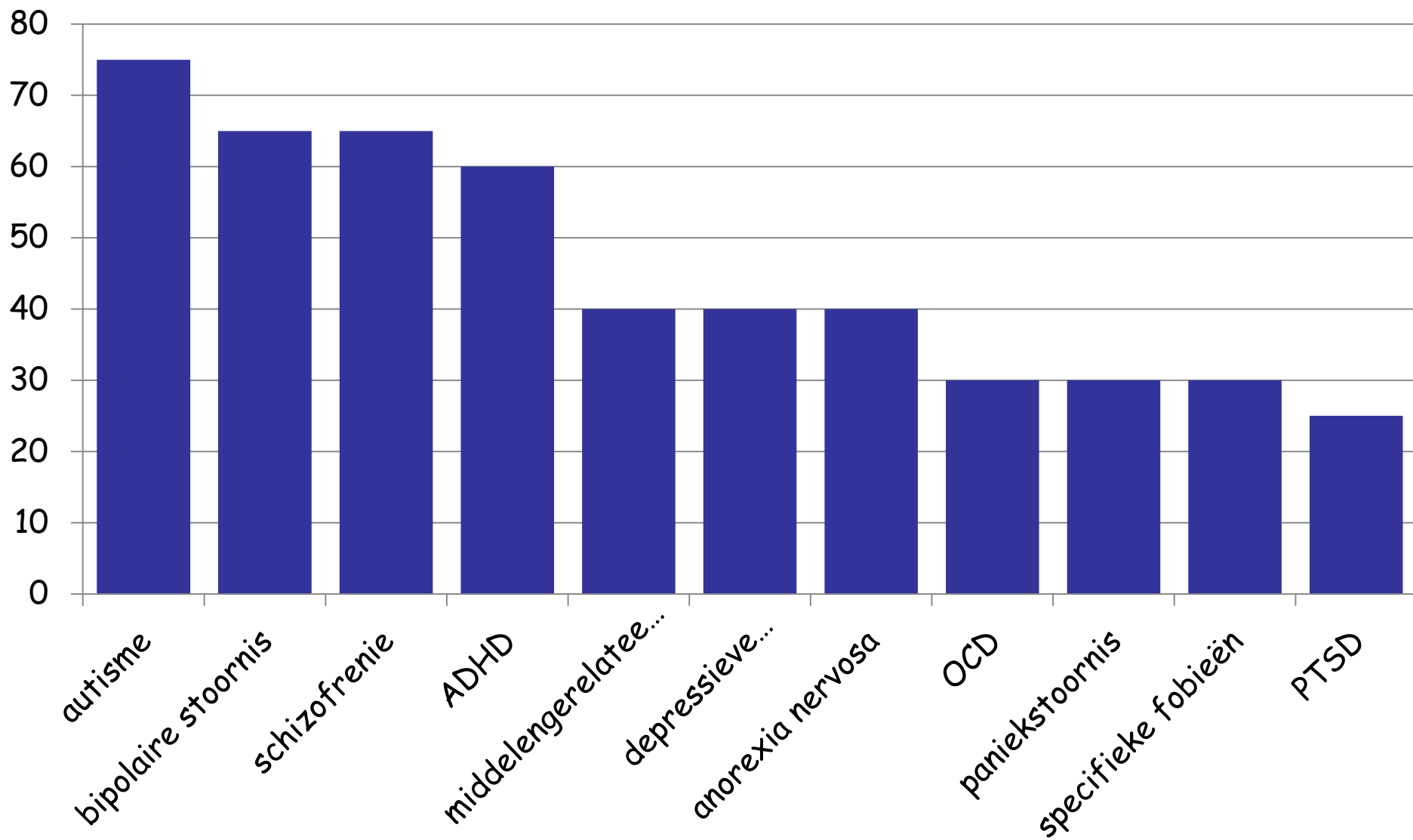
## « Heritabiliteit »

- Het deel van de waargenomen variatie in een bepaald kenmerk dat kan worden toegeschreven aan genetische factoren
- Kan variëren in functie van:
  - Leeftijd (vb. IQ)
  - Externe omstandigheden (vb. lengte, posttraumatische stress)





# Heritabiliteit van psychiatrische ziektebeelden





Bipolaire stoornis is sterk genetisch,  
maar minder sterk erfelijk

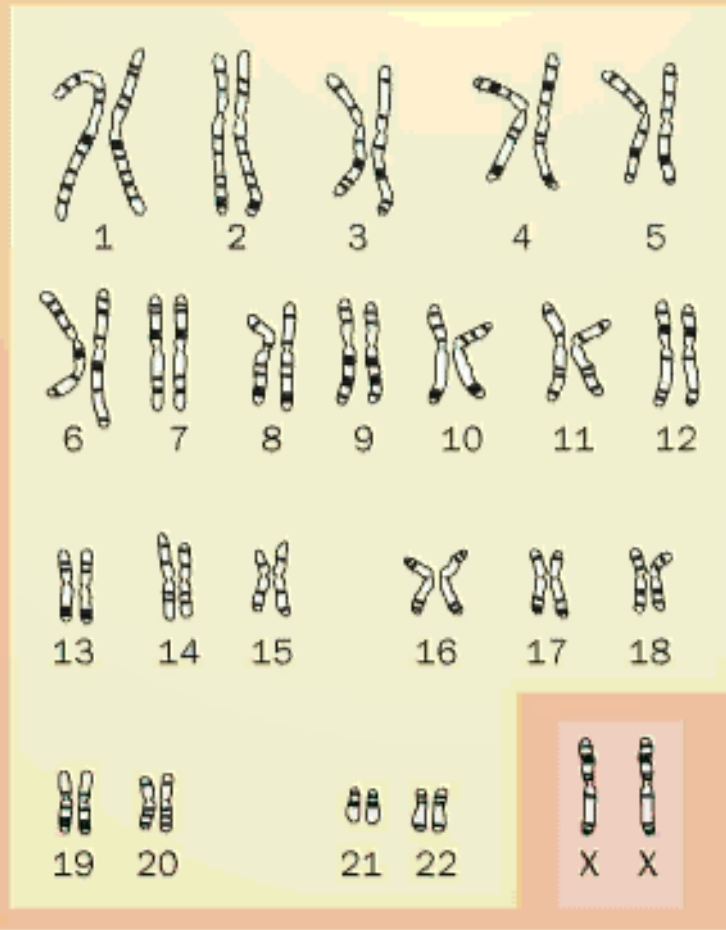




# Genetica en erfelijkheid bij bipolaire stoornis

1. Hoe genetisch is bipolaire stoornis?
2. **Genetica: een korte inleiding**
3. Op zoek naar genen voor bipolaire stoornis
4. Genetische counseling in psychiatrie
5. Besluit

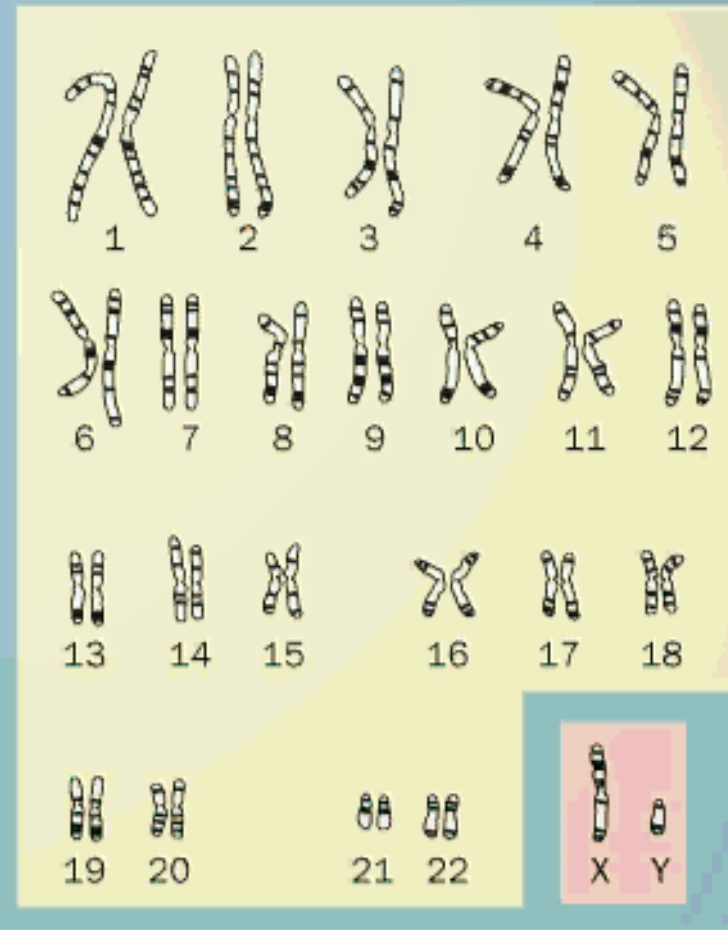
## Human female karyotype



**Autosomes**

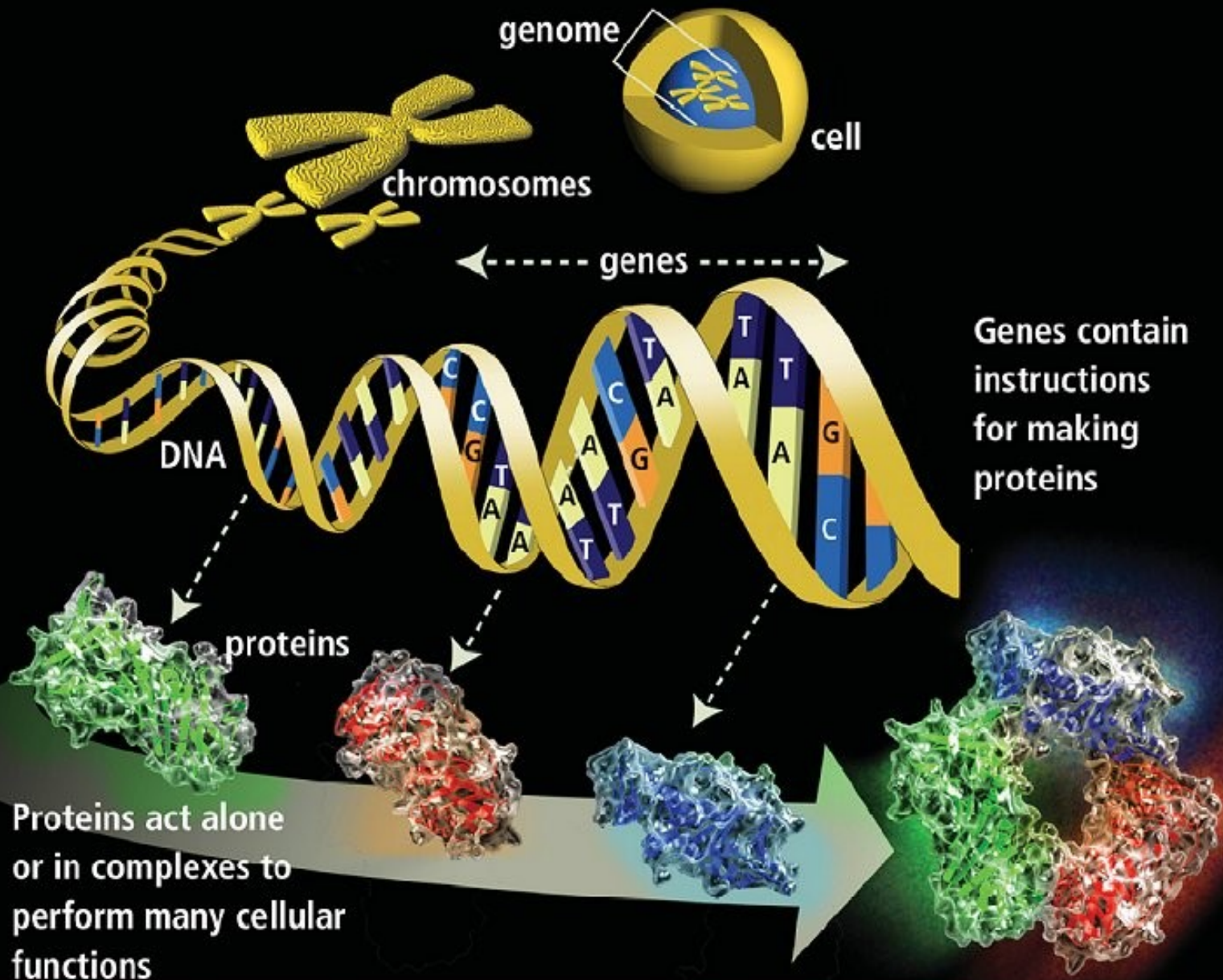
**Sex  
chromosomes**

## Human male karyotype



**Autosomes**

**Sex  
chromosomes**



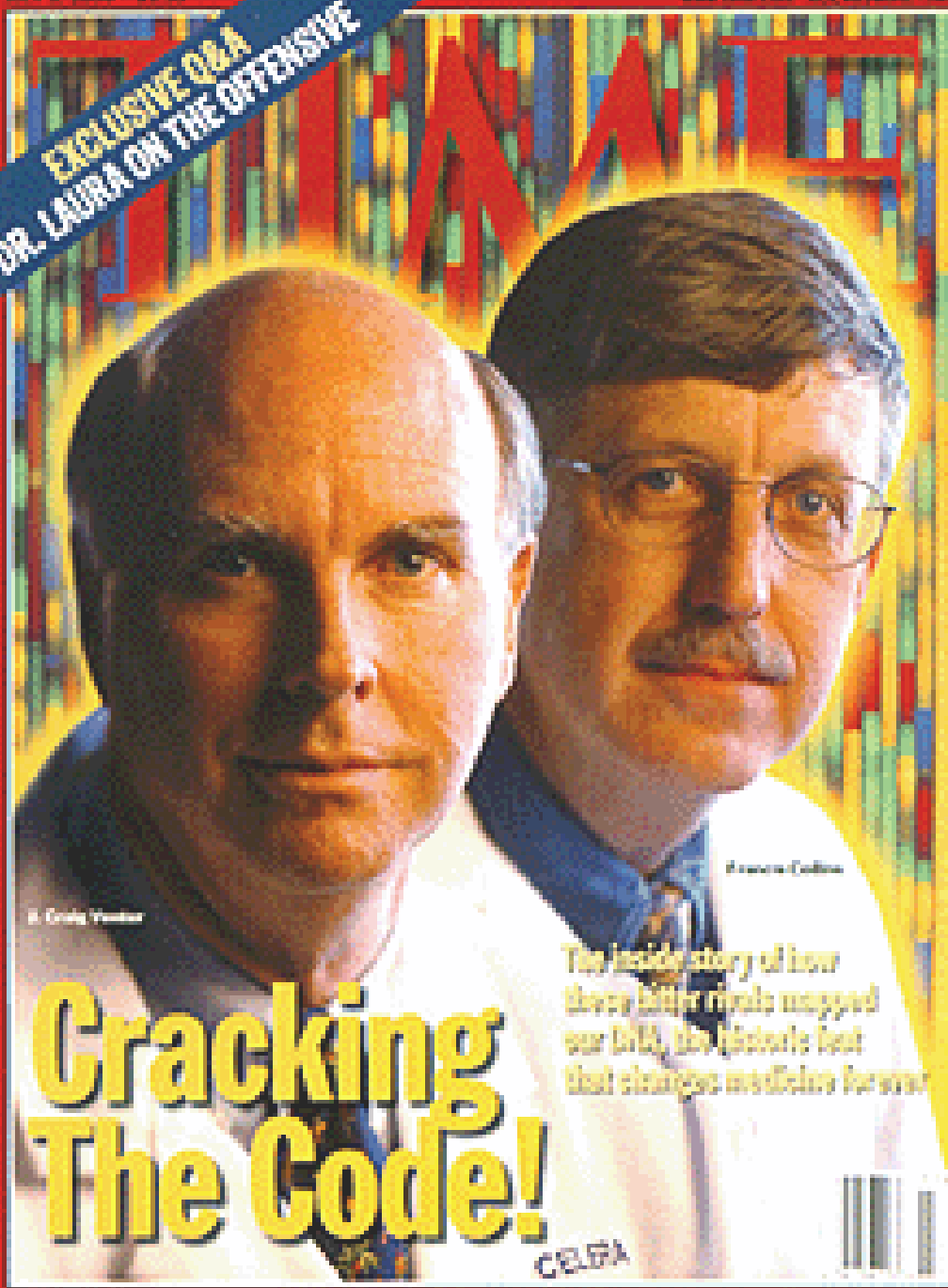
# From Genes to Proteins



July 10, 2010 \$5.95

www.ama-assn.org

**EXCLUSIVE Q&A**  
**DR. LAURA ON THE OFFENSIVE**



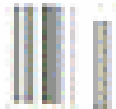
Dr. Craig Venter

Dr. James Collins

# Cracking The Code!

The inside story of how these bitter rivals mapped our DNA, the genetic test that changes medicine forever

AMA





# Wat weten we nu?

- 3 miljard baseparen: gekend!
- 30,000 genen
  - Sequentie: gekend
  - Functie: grotendeels ongekend
  - Epigenetische regulatie: bijna geheel ongekend
  - Interactie met andere proteïnen: bijna geheel ongekend
- 30,000,000 genetische varianten?
  - Momenteel meer dan 10.000.000 bekend, waarvan functioneel belang meestal onduidelijk







# Waarom is het vinden van genen belangrijk?

1. Beter begrijpen hoe de ziekte ontstaat in de hersenen en van daaruit betere behandelingen ontwikkelen
2. Op individueel niveau gaan voorspellen wat het risico is van een individu om ziek te worden
3. Op individueel niveau gaan voorspellen welke omgevingsfactoren iemand moet opzoeken of vermijden om bepaald ziektebeeld te vermijden
4. Gaan ingrijpen in het genetisch materiaal: genterapie in de psychiatrie?

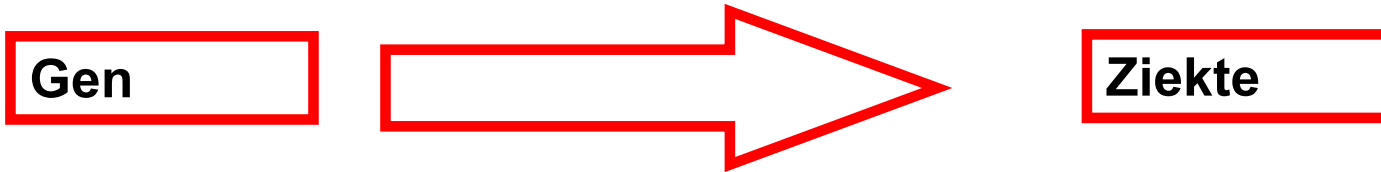


# Genetica en erfelijkheid bij bipolaire stoornis

1. Hoe genetisch is bipolaire stoornis?
2. Genetica: een korte inleiding
3. Op zoek naar genen voor bipolaire stoornis
4. Genetische counseling in psychiatrie
5. Besluit



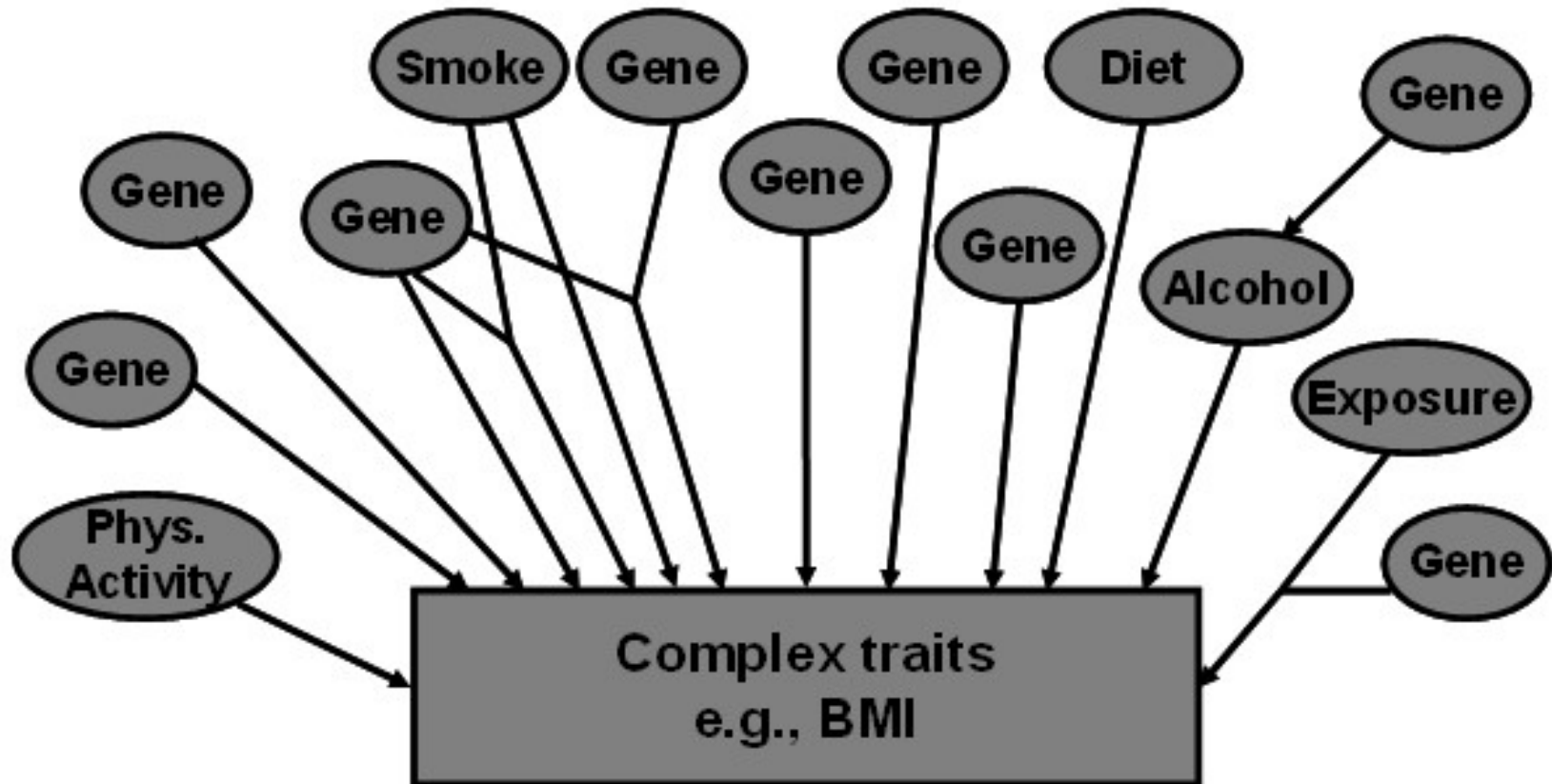
# “Eenvoudige” genetica



- M. Huntington
- Fragiel X syndroom
- Spino-cerebelaire ataxie
- Bepaalde vormen van X-gebonden mentale handicap
- Bepaalde familiale vormen van vroegtijdige dementie
- ...



# Complexe Genetica



stemmingstoornissen, schizofrenie, hypertensie,  
diabetes, obesitas, kanker, ...

# Kandidaatgenen voor bipolaire stoornis

	Single nucleotide polymorphism	Study	p value	Odds ratio	Nearest gene(s)
BD	rs12576775	PGC-BD <sup>33</sup>	$4.4 \times 10^{-8}$	1.14	<i>ODZ4</i>
BD	rs4765913	PGC-BD <sup>33</sup>	$1.5 \times 10^{-8}$	1.14	<i>CACNA1C</i>
BD	rs1064395	Cichon et al <sup>30</sup>	$2.1 \times 10^{-9}$	1.17	<i>NCAN</i>
BD	rs7296288	Green et al <sup>35</sup>	$9.0 \times 10^{-9}$	0.90	<i>RHEBL1, DHH</i>
BD	rs3818253	Green et al <sup>35</sup>	$3.9 \times 10^{-8}$	1.16	<i>TRPC4AP</i>
BD	rs9371601	Green et al <sup>38</sup>	$2.9 \times 10^{-8}$	1.10	<i>SYNE1</i>
BD+SZ	rs1344706	O'Donovan et al <sup>39</sup>	$4.1 \times 10^{-13}$	1.11	<i>ZNF804A</i>
BD+SZ	rs2239547	PGC SZ <sup>40</sup>	$7.8 \times 10^{-9}$	1.12	<i>ITIH3-ITIH4</i>
BD+SZ	rs10994359	PGC SZ <sup>40</sup>	$2.4 \times 10^{-8}$	1.22	<i>ANK3</i>
BD+SZ	rs4765905	PGC SZ <sup>40</sup>	$7.0 \times 10^{-9}$	1.11	<i>CACNA1C</i>
BD+SZ	rs4583255	Steinberg et al <sup>41</sup>	$6.6 \times 10^{-11}$	1.08	<i>MAPK3</i>
BD+RUD	rs2251219	McMahon et al <sup>42</sup>	$3.63 \times 10^{-8}$	0.87	<i>PBRM1</i>

We used the significance threshold  $p < 5 \times 10^{-8}$ . Odds ratio refers to the risk of bipolar disorder conferred by each risk allele at the locus. BD=bipolar disorder. PGC-BD=Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium Bipolar Disorder Working Group. PGC SZ=Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium. SZ=schizophrenia. RUD=recurrent unipolar depression.

**Table 2:** Genome-wide significant association in European-origin samples for bipolar disorder



# Kandidaatgenen voor bipolaire stoornis

- Gezamenlijke analyse van 3 GWAS studies (1)
- Evidentie dat variaties in **ANK3** en **CACNA1C** bijdragen tot de kwetsbaarheid voor bipolaire stoornis
  - ANK3 reguleert Natrium-kanalen in de hersencellen
  - CACNA1C reguleert Calcium-kanalen in de hersencellen

1. Ferreira et al., Nat Genet. 2009; 40: 1056-1058.
2. McQuillin A et al. Pharmacogenet. Genomics. 2007;17:605–617.



# Bipolaire stoornis: een “kanaalpathologie”?

- De resultaten geven de mogelijkheid aan dat bipolaire stoornis (gedeeltelijk) een pathologie kan zijn van de ionenkanalen in de zenuwcellen van brein
- Andere kanaalpathologieën: epilepsie, episodische ataxie, periodische paralyse, familiale hemiplege migraine, ...
- Stoornissen gekenmerkt door een schijnbaar normale hersenontwikkeling, met intermitterent ernstige functiestoornissen
- Ziekten die in min of meerdere mate beantwoorden aan behandeling met antiepileptische geneesmiddelen



# Genetische overlap tussen psychiatrische ziektebeelden

De genetische correlatie is:

- **hoog** tussen schizofrenie en manisch-depressieve ziekte
- **matig** tussen schizofrenie en depressie, manisch-depressieve ziekte en depressie, en ADHD en depressie.
- **laag** tussen schizofrenie en autisme



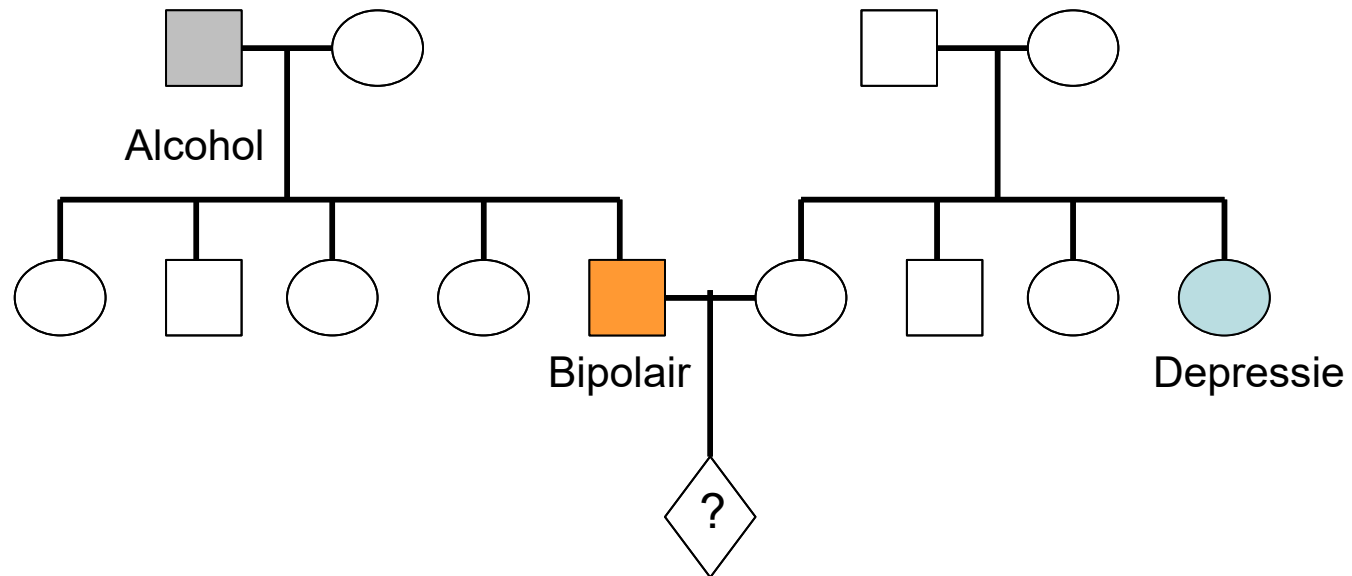
# Genetica en erfelijkheid bij bipolaire stoornis

1. Hoe genetisch is bipolaire stoornis?
2. Genetica: een korte inleiding
3. Op zoek naar genen voor bipolaire stoornis
4. **Genetische counseling in psychiatrie**
5. Besluit



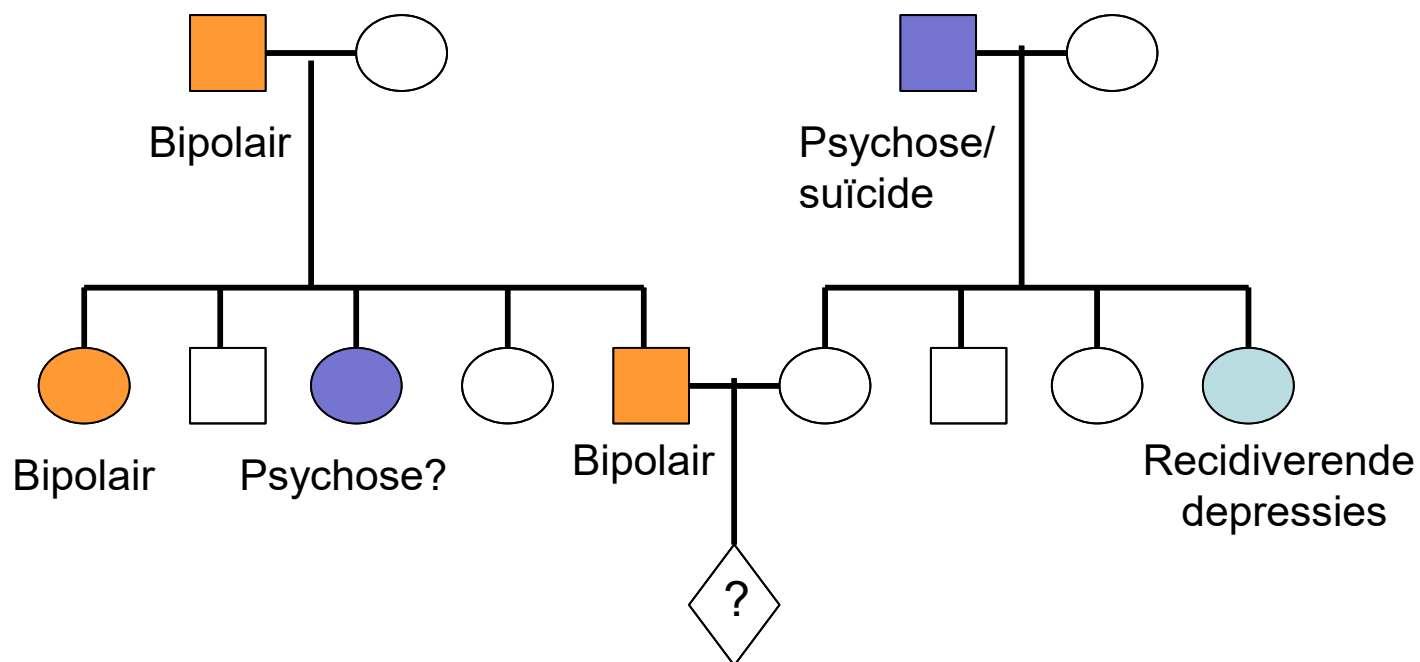


# Genetische counseling (1)





# Genetische counseling (2)





# Genetische counseling

- Op basis van stamboom-onderzoek
- Groffe schatting van risicopercentages
- Wat betekent “een risico van 10%” voor een koppel dat een kind wil?
- Beslissing om kinderen te hebben hangt van veel zaken af:
  - Risico op de aandoening
  - Draagkracht van het koppel / gezondheidstoestand van de ouders
  - Aanwezigheid van een bredere steunende context
  - ...



# Genetica en erfelijkheid bij bipolaire stoornis

1. Hoe genetisch is bipolaire stoornis?
2. Genetica: een korte inleiding
3. Op zoek naar genen voor bipolaire stoornis
4. Genetische counseling in psychiatrie
5. **Besluit**



# Besluit (1)

- De aanleg voor het krijgen van bipolaire stoornis is in hoge mate genetisch.
- De “erfelijkheid” is aanzienlijk, maar minder sterk dan bij een klassieke genetische aandoening
- De zoektocht naar de verantwoordelijke genen is veel complexer dan aanvankelijk gedacht, maar leidt al wel tot nieuwe inzichten



## Besluit (2)

- Individuele berekening van ziekterisico kan enkel gebeuren op basis van familiegegevens. DNA tests zijn momenteel zinloos
- Bij hoog risico is een zekere waakzaamheid belangrijk, maar met mate
- Een kind krijgen: genetisch risico is maar één van de factoren!