



The Lundbeck Foundation Initiative for
Integrative Psychiatric Research

LUNDBECKFONDEN



Indholdsfortegnelse

Psykatri angår os alle	3
Forskerne bag	4
Q&A	6
Tal om psykiske lidelser	7
iPSYCH i tal	7
De fem lidelser	7
Sundhedsdata har været iPSYCHs grundpille	9
Genetiske studier er blevet repræsentative med iPSYCH	11
Risikofaktorer og registre	12
GWAS for noget?	14
Biobanker skaber ny viden	17
De fremadstormende forskere	18
Hvad siger udlandet?	19
7, 11 og 15 år: – En undersøgelse af børn med forældre med alvorlig psykisk sygdom	21
Rundt om epigenetik	22
Flere psykiatriske lidelser stammer fra fælles gener	23
Autisme og ADHD deler gener	24

Leder

Psykiatri angår os alle

Mere end 40 procent af os vil i løbet af livet blive behandlet på en psykiatrisk afdeling, ca. 15 procent vil blive behandlet før, vi er fyldt 18 år, og mellem 25 og 30 procent af alle børn vil opleve, at en af deres forældre eller søskende bliver behandlet i psykiatrien.

Og så er den reelle forekomst endda meget højere, da en væsentlig større andel af os vil få en psykisk sygdom, der udelukkende behandles uden for hospitalspsykiatrien, f.eks. hos vores praktiserende læge. Tallene taler for sig selv: Psykiske lidelser påvirker de fleste af os på en eller anden måde i løbet af livet.

Alligevel ved vi alt for lidt om, hvorfor så mange får en psykisk lidelse. Det var også drivkraften bag iPSYCH, som blev skabt med det formål at finde sygdomsårsager og skabe grundlaget for en bedre behandling og forebyggelse af autisme, ADHD, skizofreni, bipolar sygdom og depression.

Er vi i mål? Nej, slet ikke, men vi er kommet langt. Da iPSYCH startede for ti år siden, var vores viden om psykiske lidelser et helt andet sted.

Vi kan selvfølgelig ikke alene tage æren for, at vi i dag har en anden forståelse, men vores bidrag har sat sine spor: Når vi taler om genetiske årsager til psykiske lidelser, taler vi ikke mere om én, eller nogle få genvarianter. Vi har alle en tilbøjelighed til at få disse lidelser, som bliver påvirket af tusindvis af forskellige genvarianter, der er almindelige i befolkningen, og som hver især kan rykke risikoen en lille smule. Kort fortalt har vi alle en risiko, og de mange der rammes adskiller sig ikke meget fra de, der går fri.

iPSYCH har leveret et helt centralt bidrag ved at være det første studie i den størrelsesorden, som har kombineret registerdata med data fra biobanker i forhold til at belyse arvelige og miljømæssige årsager til menneskelige sygdomme på befolkningsniveau. Disse erfaringer vil bidrage til fremtidig dansk forskning i sygdomme, også sygdomme, der ikke har noget med psykiatri at gøre.

Det meste af den viden, vi har produceret, har været grundforskning, men vi har også lavet studier af børn af forældre med skizofreni og bipolar lidelse, som allerede har givet os værdifuld viden om, hvordan vi bedst kan hjælpe disse familier.

Der er stadig brug for at fortsætte grundforskningen for bedre at forstå de mekanismer, der fører til sygdom. Det vil vi gøre med den generation af danske og internationale forskere, som iPSYCH har været med til at rekruttere og uddanne.

Vi har hele tiden samarbejdet med mange af de førende forskere og forskergrupper i verden, og dette har både løftet dansk psykiatrisk forskning og placeret iPSYCH centralt i mange internationale projekter.

Jeg er slet ikke i tvivl om, at den viden, som iPSYCH har bidraget til, på sigt kommer til at gavne mennesker med psykiske lidelser.

God læselyst

Preben Bo Mortensen

Lundbeckfondens Initiativ for Integreret Psykiatrisk Forskning, i daglig tale kaldet iPSYCH, blev skabt tilbage i 2012, hvor projektet modtog den første bevilling fra Lundbeckfonden. iPSYCH har modtaget 361 millioner kroner fra Lundbeckfonden fordelt over bevillinger i 2012, 2015 og 2018. Det er de største bevillinger, der nogensinde er givet til psykiatrisk forskning i Danmark.

Forskerne bag

iPSYCH blev grundlagt af førende forskere med ekspertise i psykiatri og genetik. Forskningsprojektet er blevet udført af seks forskningsgrupper med hver sin forskningsleder, og dækker områder inden for psykiatri, psykologi, statistik, genetik og registerdata.



Forskningsgrupperne

Merete Nordentofts gruppe

Merete Nordentoft er professor i psykiatri ved Københavns Universitet og overlæge ved Psykiatrisk Center København, Region Hovedstaden.

Hendes gruppe har blandt andet beskæftiget sig med spørgsmål som: Hvilken betydning har genetiske og miljømæssige faktorer for skizofreni, affektive lidelser og samspillet mellem individets arveanlæg og miljø, som eksempelvis stofmisbrug og selvmordsadfærd?

Anders Børghlums gruppe

Anders Børghlum er professor i medicinsk genetik på Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet.

Hans gruppe har været optaget af at identificere og karakterisere gener, som spiller en rolle for psykiske lidelser og udviklingsforstyrrelser med fokus på autisme, ADHD, skizofreni, bipolare lidelser og depression. Vi har identificeret genetiske risikovarianter, der er specifikke for den enkelte diagnose, og risikovarianter, som deles på tværs af flere psykiatriske diagnoser. Vi har lavet indledende karakteristika af risikogeneerne for at forstå de biologiske sygdomsmekanismer og pege på mulige mål molekyler for behandling. Gennem undersøgelse af personernes samlede genetiske risikoprofil har vi undergrupperet de diagnostiske kategorier og sygdomsforløb for at kunne præcisere prognose og skabe bedre grundlag for udvikling af mere personlig behandling og støtte.

Preben Bo Mortensens gruppe

Preben Bo Mortensen er professor og centerleder på Center for Registerforskning (NCRR), Aarhus Universitet og videnskabelig direktør i iPSYCH.

Hans gruppe har primært fokuseret på risikofaktorer for og årsager til autisme, ADHD, skizofreni, bipolar sygdom og depression. De har lavet epidemiologisk registerbaseret forskning, hvor de har taget udgangspunkt i de danske registre, og også kombineret dette med biologiske målinger i blodprøver fra biobanker. De har undersøgt især hvilke miljøfaktorer, der bidrager til sygdomsrisiko og sygdomsforløb. Endelig har gruppen anvendt og udviklet metoder til at måle genetisk tilbøjelighed til at udvikle sygdom og brugt dette i studier af hvordan arv og miljø spiller sammen.

Thomas Werges gruppe

Thomas Werge og professor på Københavns Universitet og leder af Institut for Biologisk Psykiatri, Psykiatrisk Center Sct. Hans i Region Hovedstadens Psykiatri.

Hans gruppe har anvendt genetiske undersøgelser til at afdække biologiske årsager, der bidrager til udviklingen af alvorlige psykiske sygdomme. Målet har været at standardisere og anvende de sidste ti års landvindinger inden for forståelsen af det arvelige og miljømæssige grundlag for psykiske sygdomme til at kunne forudsige sygdomsrisiko, sygdomsforløb og behandlingsrespons.

Ole Mors' gruppe

Ole Mors er professor i psykiatri på Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet og overlæge på Aarhus Universitetshospital, Forskningsenheden for Psykoser.

Hans gruppe har forsket i at identificere genetiske og miljømæssige risikofaktorer for psykiske sygdomme og vores områder omfatter psykiatrisk diagnostik og klassifikation, kliniske og epidemiologiske undersøgelser af lægemidlers effekt og bivirkninger, etik ved genetisk testning samt epigenetiske undersøgelser af arvemassen.

David M. Hougaards gruppe

David M. Hougaard er direktør for Afdelingen for Medfødte Sygdomme, Statens Serum Institut (SSI). Hans gruppe har blandt andet forsøgt at finde svar på: Hvad betyder genetiske variationer hos nyfødte? Og hvordan har ændringer i nyfødtes blodsammensætning og risikofaktorer i miljøet indflydelse på at udvikle autisme, ADHD, skizofreni, bipolar lidelse og depression senere i livet?

Fra venstre Preben Bo Mortensen, David M. Hougaard, Anders Børghlum, Ole Mors, Merete Nordentoft og Thomas Werge.

Q&A

Jan Egebjerg, direktør for forskning i Lundbeckfonden:

Hvorfor valgte Lundbeckfonden at støtte iPSYCH?

”Med støtten til iPSYCH ønskede vi at styrke psykiatrisk forskning. Baggrunden var et ønske om at identificere og forstå de biologiske mekanismer, der er forstyrrede hos patienter med psykiske lidelser, for derved at forstå hjernen bedre og åbne for mulige, nye behandlinger – til gavn for patienter. Det er det, vi stræber efter i Lundbeckfonden med vores formål; ’Bringing discoveries to lives’. Vi kender symptomerne på psykiske lidelser, men forstår ikke biologien bag. Det eneste ankerpunkt, vi har, er genetikken. Og når Danmark har nogle af verdens bedste registre og biobanker, der giver mulighed for at få DNA fra veldiagnosticerede patienter, og en sekventeringsteknologi i rivende udvikling, ønskede vi med iPSYCH at give forskerne mulighed for at få detaljeret genetisk information om psykiske lidelser og risikofaktorer.

Hvad er iPSYCH lykkedes med?

iPSYCH har været fantastisk succesfuld i identifikationen af gener, der kan give ophav til øget risiko for psykiske lidelser. Det har vist os, at den genetiske risiko i psykiske lidelser er båret af små bidrag fra mange gener, hvilket åbner for en grundlæggende biologisk udfordring ved at forstå, hvordan polygene arvegange tilsammen øger risikoen for psykiske lidelser.

Hvad bliver næste skridt?

Den næste udfordring er, hvordan vi udnytter den store genetiske viden fra iPSYCH til at forstå, hvordan signaleringen i hjernen er påvirket. Målet bliver nu at styrke forskningsmiljøer og samarbejder mellem forskellige discipliner for at etablere den nødvendige baggrund for at forstå vores mest komplekse organ, hjernen.”

TAL OM PSYKISKE LIDELSER

Når vi taler om psykiske lidelser, er det vigtigt at understrege, at de skal forstås bredt – således at de dækker hele spektret i psykiatrien som eksempelvis skizofreni, depression og udviklingsforstyrrelser som autisme og ADHD.

Hver tiende dansker har en psykisk lidelse og mere end 40 procent vil på et tidspunkt i livet blive behandlet i psykiatrien. Og forskningen har ikke et entydigt svar på, hvorfor.

iPSYCH blev skabt med det formål at finde årsagerne til autisme, ADHD, skizofreni, bipolar lidelse, og depression – og skabe grundlaget for en bedre behandling og forebyggelse.

Disse lidelser rammer på tværs af køn og alder, de kan optræde samtidigt - eller efter hinanden. Både de samfundsmæssige og menneskelige omkostninger er store, og psykiske lidelser er en stor belastning, både for den enkelte og dennes pårørende.

Cirka halvdelen af alle psykiske lidelser har deres debut inden 14-års alderen, 75 procent inden 24-års alderen. I hver eneste skoleklasse sidder en til to børn med så store problemer, at de har brug for professionel hjælp.

25 procent af de henvendelser, almen praksis får, vedrører psykiske problemstillinger. Mennesker med alvorlige psykiske lidelser lever i gennemsnit 15 til 20 år kortere end gennemsnitsbefolkningen. Værst ser det ud for patienter med skizofreni, men overdødeligheden ses ved samtlige diagnostiske grupper. Det kan skyldes flere ting, eksempelvis overbelægning og manglende behandling, livsstilssygdomme, selvmord og bivirkninger af medicin.

iPSYCH I TAL

Forskerne i iPSYCH har siden 2012 været med til at publicere mere end 1.000 videnskabelige artikler om psykiske lidelser.

Ved at undersøge gener og risikofaktorer hos over 150.000 danskere med og uden psykisk lidelse, har iPSYCH været med til at belyse samspillet mellem arv og miljø, som for nogle mennesker resulterer i, at de udvikler en psykisk lidelse.

Forskningen har fokuseret på lidelser fra vinkler, der spænder fra gener til celler og dyremodeller til befolkningsundersøgelser, fra foster til voksen patient, fra årsager til symptomer.

iPSYCH har været én af verdens største studier af genetiske og miljømæssige årsager til psykiske lidelser, og har beskæftiget mere end 150 forskere inden for psykiatri, genetik og registerforskning.

FAKTA

DE FEM LIDELSER

Autisme er en medfødt udviklingsforstyrrelse, som påvirker opfattelsen af omgivelserne, og måden man interagerer med andre på. Autisme er en anderledes måde at sanse, forstå og navigere i verden på, som har stor betydning i sociale sammenhænge og i kommunikation med andre mennesker. Autisme betegnes som ’gennemgribende’, det betyder, at alt hvad man siger, tænker og gør, er berørt af autismen. Tre procent af drenge og en procent af piger bliver diagnosticeret med autisme.

ADHD, som står for Attention Deficit Hyperactivity Disorder, opstår tidligt i livet og er kendetegnet ved hyperaktivitet, problemer med opmærksomheden, indre rastløshed og impulsive handlinger. Fem procent af drenge/mænd og to procent af piger/kvinder bliver diagnosticeret med ADHD.

Ved **skizofreni** og skizofrenilignende sygdomme bliver tanker, følelser og sanser påvirket. Symptomer kan være hallucinationer og vrangforestillinger, eksempelvis en oplevelse af at høre stemmer eller føle sig forfulgt. Sproget kan blive påvirket, talen kan være usammenhængende og vanskelig at forstå, og manglende initiativ og nedsat evne til at mærke og udtrykke følelser gør det ofte svært for den syge at tage vare på sig selv. Risikoen for at få skizofreni i løbet af livet er 1,9 procent for mænd og 1,6 procent for kvinder. Samlet set er risikoen for skizofreni og skizofrenilignende sygdomme 3,8 procent for mænd og 3,7 procent for kvinder. Den typiske debutalder for skizofreni er 17 - 23 år for begge køn.

Bipolar lidelse (tidligere kaldet mani-depressiv sygdom) er en psykisk lidelse, der typisk viser sig i ungdomsårene. Den medfører perioder med mani eller let mani. Disse perioder, som er kendetegnet ved unaturlig opstemthed med øget energi, aktivitet og selvfølelse afløses af depressive perioder. Maniske og depressive symptomer kan også optræde samtidigt, eller med hurtige skift. 1,3 procent af mænd og 1,8 procent af kvinder bliver indlagt eller ambulantly behandlet for bipolar sygdom i løbet af livet.

Depression er en af de hyppigste psykiske sygdomme. Den viser sig ved, at humøret er i bund, det er energiniveauet også, og selvtiliden og selvfølelsen er nedsat. Fælles for mennesker med en depression er en følelse af, at tingene er uoverkommelige. Afhængig af symptomerne bliver sværhedsgraden ved en depression inddelt i let, moderat og svær depression. Risikoen for at blive behandlet i sygehusvæsenet for en depression i løbet af livet er ni procent for mænd og 16 procent for kvinder.

Sundhedsdata har været iPSYCHs grundpille

iPSYCH blev etableret i 2012, og blev hurtigt et af verdens største studier af genetiske og miljømæssige årsager til psykiske lidelser og udviklingsforstyrrelser som autisme, ADHD, skizofreni, bipolar lidelse og depression. For at komme et skridt nærmere årsagerne til disse lidelser har adgangen til danskernes sundhedsdata været altafgørende.

Vi har hørt det før: 'De danske sundhedsregistre er noget helt særligt', og i international sammenhæng har Danmark unikke registre og biobanker, der samlet indeholder en mængde værdifulde sundhedsdata, som iPSYCH, i jagten på at besvare psykiatriens største gåder, også har benyttet.

"Der var ikke noget projekt, hvis vi ikke havde adgang til de danske sundhedsdata. De data har været udgangspunktet for alle vores forskningsaktiviteter," fortæller forskningsleder i iPSYCH, professor Anders Børglum fra Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet.

Sundhedsdata er vores helbredsoplysninger, der blandt andet rummer viden om vores DNA, vaner og behandlingsforløb i sundhedsvæsenet. Data som kan bruges til forskning, statistik og analyser. Danskernes sundhedsdata bliver opbevaret i en række forskellige registre og biobanker.

iPSYCH har haft adgang til sundhedsdata fra over 150.000 danskere med og uden psykisk lidelse.

"Det har givet os en helt særlig mulighed for at belyse det komplekse samspil mellem arv og miljø, som for nogle resulterer i, at man udvikler en psykisk sygdom," siger Anders Børglum.

Diagnosen er en privat sag

Helt overordnet kan man dele de data, iPSYCH har brugt, op i to grupper: De biologiske data og registerdata. De biologiske data kommer oftest fra analyser af materiale fra arkiverede hælblodprøver, som alle nyfødte i Danmark får taget. Registerdata er informationer om personens sygdomstilstand, hvor forskerne især har indhentet oplysninger i Landspatientregistret og Det Psykiatriske Centralregister.

"De genetiske data er sådan set uden værdi, hvis vi ikke har kunnet sammenligne med registerdata og se, hvilke konsekvenser de har haft for udviklingen af psykiske lidelser. Det er helt afgørende, at vi har haft adgang til informationer om specielt diagnoser," forklarer Anders Børglum og understreger, at der bestemt også har været udfordringer forbundet med brugen af sundhedsdata.

"De informationer, vi har arbejdet med, er jo meget personfølsomme. Om man er diagnosticeret med f.eks. skizofreni er en privat og fortrolig information. Det samme gælder for de genetiske data. Derfor bliver data opbevaret og behandlet under strenge sikkerhedsforanstaltninger," siger han.

Data krypteres

Forskerne har fået sundhedsdata i såkaldt pseudonymiseret form. Det vil sige, at oplysninger, der kan identificere den enkelte, er erstattet af en kode, som bliver opbevaret separat.

"Når vi har skullet sammenholde de genetiske data, som vi har oparbejdet fra de biologiske prøver, med personernes sygdomsdiagnoser, så har vi aldrig nogen informationer, der kan identificere personen. Vi har ikke haft CPR-numre, navne, adresser osv., som kan sige noget præcist om, hvem det er, vi undersøger. Det eneste, vi som forskere har kunnet se, er, at det er et individ med en bestemt diagnose-kode," fortæller Anders Børglum.

"Vi gør rigtigt meget, også mere end de lovmæssige krav, for at ingen resultater kan eksporteres fra computeren uden, at der er specifik godkendelse."

Der er en grund til, at Anders Børglum og hans kolleger værner om danskernes sundhedsdata. For de data udgør en 'videnskabelig og sundhedsfaglig guldgrube'.

"I Danmark har vi et offentligt sundhedssystem, der omfatter stort set hele befolkningen, hvor alle ens sundhedsdata er registreret. Vi har information om en hel populations sundhedstilstand over mange år i registrene, det er helt unikt. Det giver enestående muligheder for, at forskningen kan frembringe resultater, der kan komme patienter og pårørende til gavn, hvilket jo er det helt afgørende langsigtede mål," fortæller han.

Bonusinfo:

Data om alle menneskets gener fylder 100-200 gigabyte.

Genetiske studier er blevet repræsentative med iPSYCH

Et nyt mindset kalder professor Thomas Werge det, når talen falder på genetisk epidemiologi. For skal genetikken gøre gavn og bruges i praksis på patienter, er det væsentligt ikke bare at vide, hvilke genetiske varianter- der hænger sammen med psykiske lidelser, men også; hvor meget de hænger sammen. Sagt med andre ord: Hvor stor er risikoen på befolkningsniveau?

Det står temmelig klart i hans hukommelse. Thomas Werge har netop holdt et oplæg om genetisk disposition for skizofreni og syndromet 22q11, som skyldes den mest almindelige kromosom-afvigelse hos børn. Dengang lød den kliniske vurdering på 50/50. Blandt tilhørerne sidder en mor, der netop har fået beskeden om, at hendes søn har dette syndrom, som blandt andet er karakteriseret ved stor afstand mellem øjnene, aflangt, smalt ansigt og en høj pande. Hun skridter op til ham bagefter. Hun er ulykkelig. Ulykkelig over udsigten til, at hendes søn har 50 procent risiko for senere hen at få den meget alvorlige psykiske lidelse, skizofreni. Det møde har brændt sig fast hos Thomas Werge.

Ikke kun studier for de mest syge

I dag ville han ikke præsentere de tal. Det skulle da kun være for at illustrere, hvor meget klogere, vi er blevet i løbet af de sidste 15 år. Det skal vi nok vende tilbage til, men inden da spoler vi tiden tilbage til 1995 eller cirka deromkring. Det er nemlig her, at nogle forskere for første gang knytter syndromet 22q11 til risikoen for skizofreni.

I 2010 viser et udenlandsk forskningsresultat, på baggrund af case-kontrol-studier, at man har 50 procent risiko for at udvikle skizofreni med denne kromosomforandring. Det er store tal. Og det er netop de tal, som moderen reagerer på. Nogle år senere laver Thomas Werge, i samarbejde med andre iPSYCH forskere, et pilotstudie af personer med 22q11 syndromet, men i modsætning til tidligere studier, som anvender helt raske kontrolpersoner, er kontrolgruppen hele den danske befolkning. Og så falder risikoen for skizofreni til ca. syv procent. I et tredje studie vender forskerne hele studiets design på hovedet; og i stedet for at sammenligne personer med og uden skizofreni undersøger gruppen, hvad den genetiske 22q11 risikofaktor forårsager af sygdom i den danske befolkning. Det seneste forskningsresultat viser, at risikoen for skizofreni med syndromet er to procent.

En anden forståelse

”Det studie er et eksempel på, at genetiske målinger kan bruges til at udregne langt mere præcist, hvem der er i risikozonen for at udvikle psykiske lidelser. For det andet slår studiet fast, at nogle af de gen-varianter, vi kender som veletablerede, veldokumenterede og med høj risiko for at udvikle psykisk lidelse, faktisk også bæres af langt flere raske mennesker end hidtil antaget,” fortæller Thomas Werge og understreger, at mange mennesker lever med den genetiske 22q11-mutation uden nævneværdige symptomer. Men de personer, som ikke har tydelige symptomer, er naturligvis svære at opdage.

Ifølge Thomas Werge har holdet bag iPSYCH gjort noget ’meget simpelt, men meget vigtigt’ inden for genetik.

”Vi har ret enkelt anvendt klassiske, epidemiologiske undersøgelsesmetoder inden for sygdomsgenetik. Vi er gået fra at finde genetiske sygdomsvarianter, såkaldt ’gene discovery’, til kvantitativt at forstå, hvad disse genetiske faktorer betyder for sygdom i en hel befolkning.”

”iPSYCH har mest af alt vist vigtigheden af at lave genetik på befolkningsniveau,” siger Thomas Werge.

Syge og studerende

At lave genetik på befolkningsniveau står i modsætning til det, forskere altid har gjort og for så vidt stadig gør – nemlig at lave genetik på dem, der vil ’være med’. Det er typisk de mest syge personer, som sammenlignes med studerende og bloddonorer, eller andre, der melder sig som kontroller.

”I iPSYCH har vi undersøgt store, meget sjældne, forandringer i vores arvmasse, men vi har også undersøgt de mange millioner af almindelige og hyppige genetiske varianter, alle mennesker har. Og i begge tilfælde har vi vist, at de risikovurderinger, man får med klassiske epidemiologiske analyser, kan være markant forskellige fra de risikovurderinger, man får med traditionelle sammenligninger af meget syge og meget raske i case-kontrol-studier.”

Thomas Werge understreger at den traditionelle genetiske forskning er meget vigtig i jagten på at forstå sygdomsmekanismer; man skal blot være opmærksom på, at den ikke er optimal til at bestemme sygdomsrisiko og dermed heller ikke ideelt til at guide sundhedsvæsenets indsatser.

Viden skal (også) kunne tælles

”Skal den genetik, man finder, bruges i klinisk sammenhæng på et hospital, så er det væsentligt at vide ikke kun, at de genetiske varianter hænger sammen med x sygdom, men også hvor meget de hænger sammen med x sygdom, altså hvor stor risiko, der er for at udvikle sygdommen.”

For alle tiltag, sundhedsvæsenet laver i forhold til at forebygge og behandle, er tiltag, som er bestemt af, at man rimeligt præcist ved, hvad risikoen er.

”Der er ingen tvivl om, at den viden, iPSYCH har skabt, kommer til at være et referencepunkt og definerende for, hvordan man kigger på genetik, ikke mindst i Danmark og de øvrige nordiske lande. Genetik er på vej ind i sundhedsvæsenet og kommer til at blive brugt. Derfor er der også behov for at huske det, vi har lært i epidemiologien. Hvis vi vil bruge viden om en risikofaktor, så skal vi også vide noget om, hvordan den opfører sig på befolkningsniveau. Ellers risikerer vi, at de sundhedstiltag, vi laver, skyder ved siden af målet,” siger Thomas Werge.

Risikofaktorer og registre

Vi ved ikke præcis, hvorfor nogle udvikler psykiske problemer, selvom der findes en række risikofaktorer, både genetiske faktorer, påvirkninger i fosterliv og opvækst, sociale forhold og meget andet. iPSYCH har brugt de danske registre til at undersøge en bred vifte af disse faktorer.

”Alle kan få en psykisk sygdom. For vi har alle en indbygget sårbarhed, som kan være stærkere hos nogle end hos andre.”

Ordene er professor Preben Bo Mortensens. Han har de sidste mange år beskæftiget sig med risikofaktorer for og årsager til psykiske lidelser. Udgangspunktet for forskningen er de danske registre, hvor han undersøger hvilke miljøfaktorer, der bidrager til risikoen for at blive syg.

I 2000 begyndte Preben Bo Mortensen og kolleger et samarbejde med Statens Serum Institut, hvor de, på baggrund af hælblodprøven, kiggede på risikofaktorer i den nyfødtes blod, som eksempelvis tegn på infektioner og inflammationer.

”De risikofaktorer, vi kunne studere, skulle hele tiden holdes op imod det arvelige bidrag til sygdomsrisikoen, som vi vidste, der var, fortæller Preben Bo Mortensen.

Men forskerne manglede gode værktøjer til at måle den arvelige komponent, for at se om de sammenhænge, de fandt for andre faktorer, for eksempel fødselskomplikationer, i virkeligheden kunne skyldes, at personer med høj genetisk risiko også havde flere komplikationer, men at det altså var arven og ikke komplikationerne, der var årsagen til sygdom.

”Det kan man kun undersøge, hvis man kan måle den arvelige tilbøjelighed, men det eneste, ikke særlige præcise mål for genetisk tilbøjelighed som vi havde til rådighed, var oplysninger om forældres og søskendes psykiske sygdomme. iPSYCH har radikalt ændret denne situation,” siger han.

Mange gener spiller ind

Hvad man ikke vidste var, at det ikke var få gener med stor risiko for psykisk lidelse, men mange gener, hver især med en lille effekt på risikoen. Men når man kombinerer alle risikovarianter i en score på tværs af genomet, så begynder man at få et mål for den genetiske tilbøjelighed, et mål, som giver helt nye muligheder for at studere miljømæssige risikofaktorer.

”Måske opfører miljømæssige risikofaktorer sig lidt ligesom mange af generne gør. Altså hver af dem lægger lidt til risikoen. Der er ingen enkelt af dem, der giver en rigtig stor risiko, men de flytter hver især risikoen en lille smule og det gør de nok relativt uafhængigt af hinanden,” forklarer forskeren.

Ifølge Preben Bo Mortensen kan påvirkningen fra de mange risikofaktorer enten slet ikke, eller kun til dels forklares ved den genetiske tilbøjelighed. Samtidig understreger han, at vi indtil videre kun er sikre på, at der er statistisk sammenhæng med disse mange forskellige faktorer. Det næste vigtige skridt er at bruge nye metoder til at komme tættere på at afgøre om faktorerne er egentlige årsager.

Med tiden kan det forhåbentlig føre til forebyggelse af psykiske lidelser. De data og den viden, iPSYCH har skabt, vil i lang tid fremover udgøre et centralt element i denne forskning.”

Flere faktorer kan føre til psykiske problemer og måske psykisk lidelse. Både arvelige og miljømæssige faktorer kan spille en rolle i forhold til risikoen for at udvikle en psykisk lidelse. På trods af de seneste års store fremskridt med identifikation af talrige genetiske risikovarianter er langt de fleste risikovarianter endnu ikke identificeret.

DEN GENETISKE RISIKO

Psykiske lidelser og udviklingsforstyrrelser som autisme, ADHD, skizofreni, bipolar lidelse og svær depression har vist sig, at have nogle fælles genetiske komponenter.

Forskere fra iPSYCH har vist, at nogle personer er mere disponeret genetisk for at udvikle depression. Undersøgelse, der tager udgangspunkt i 34.573 danskere, viser, at personer med en høj genetisk risiko har 2,5 gange større sandsynlighed for at skulle behandles for depression på et psykiatrisk hospital. Selvom personen har en højere risiko for at udvikle depression er det dog ikke ensbetydende med at det sker. Tværtimod er det stadig et stort flertal af de med høj genetisk risiko, der aldrig bliver syge.

Det gælder for alle psykiske sygdomme, at de er polygene, det betyder, at sygdommen ikke kan forbindes til ét sygdomsgen, der giver en stor risiko for sygdom. Der er derimod tusindvis af genetiske varianter, der forekommer hyppigt i den almindelige befolkning, og hver især er forbundet med en lille øget risiko. Dertil kommer talrige meget sjældne risikovarianter, som kan øge risikoen betydeligt, helt op til 50 gange. Med andre ord er der flere gener, som afgør, om en person er disponeret for at udvikle en depression eller en anden psykisk sygdom.

ANDRE BIOLOGISKE RISIKOFAKTORER

Der er andre biologiske faktorer end genetik, der kan ligge til grund for, at nogle udvikler en psykisk lidelse.

En undersøgelse fra iPSYCH viste en sammenhæng mellem lavt indhold af D-vitamin hos den gravide og senere udvikling af skizofreni hos børnene. Undersøgelsen tog udgangspunkt i hælblodprøver fra 1.301 børn, som senere har udviklet skizofreni, sammenlignet med hælblodprøver fra 1.301 børn, som ikke har udviklet skizofreni. Ud fra denne sammenligning har man kunne konkludere, at personer, der udvikler skizofreni ofte har et lavere indhold af D-vitamin i blodet ved fødslen.

Professor John McGrath fra Australien fik, i forbindelse med iPSYCH, et Niels Bohr professorat ved NCRR på Aarhus Universitet. Dette gav ham blandt andet mulighed for, i samarbejde med forskere fra NCRR og SSI at etablere verdens største studie af den mulige sammenhæng mellem D-vitamin hos gravide senere risiko for psykisk sygdom hos deres børn.

DE MILJØMÆSSIGE RISICI

Forskning fra iPSYCH tyder på, at det miljø man vokser op i, kan have en betydning for, om man udvikler en psykisk lidelse senere i livet. Eksempelvis, at luftforurening statistisk hænger sammen med en øget risiko for at udvikle en psykisk lidelse, mens øget adgang til grønne områder har den modsatte sammenhæng. Vi ved endnu ikke om det er en årsagssammenhæng, eller om det skyldes andre bagvedliggende faktorer.

GWAS for noget?

Når forskere fra iPSYCH undersøger arvemassens tre milliarder byggesten og millionvis af varianter læner de sig i høj grad op ad ét bestemt stykke værktøj. Et værktøj, der mest af alt lyder som titlen på et computerspil.

GWAS eller GWA-studier er forskernes nye yndlingsredskab, når de skal finde de genetiske årsager til en lang række sygdomme.

”Med GWAS har vi har muligheden for at sammenligne varianter i genomet på tværs af hundredetusindvis, ja faktisk millioner af mennesker, og holde varianterne op mod risikoen for at få forskellige sygdomme,” siger Anders Børghlum.

Som værktøj er GWAS en relativ simpel teknik til at aflæse den genetiske kode i et bestemt stykke DNA. Teknikken kombineres med statistiske computerprogrammer, der udregner sammenhænge mellem givne varianter og risikoen for at udvikle forskellige sygdomme.

Spørger du Anders Børghlum, er han slet ikke i tvivl. Der er store perspektiver i den simple teknik:

”GWAS lægger fundamentet for udviklingen af fremtidig diagnostik og behandling af hundredvis af sygdomme, inklusiv psykiske lidelser.”

Afvigelser er ofte uden betydning

Selvom langt størstedelen af vores genom er det samme for alle mennesker, så går vi alle rundt med millioner af små individuelle forskelle i genomet, hvor enkelte af DNA'ets byggesten er byttet ud med andre. Når nogle personer har én byggesten et specifikt sted i genomet, mens andre har en anden, hedder det i forskerverdenen, at 'vi har en variant i genomet'.

De fleste varianter har ubetydelig eller ingen effekt på kroppen. Det betyder altså ikke noget, om vi har den ene eller den anden byggesten i DNA'et. Outputtet er det samme.

I de senere år har forskere dog fået øjnene op for, at nogle varianter i genomet – som også forekommer ofte – øger risikoen for en række psykiske lidelser.

iPSYCH blev etableret i en tid hvor forskernes jagt på at kortlægge den genetiske arkitektur bag alvorlige psykiske lidelser som skizofreni, depression og bipolar lidelse for alvor var ved at tage fart, og man indgik fra starten i dette internationale samarbejde.

Spiller en rolle ved bipolar lidelse

Og det arbejde har resulteret i, at forskerne blandt andet identificerede 33 nye genvarianter, som viste sig at spille en rolle ved bipolar lidelse.

For at nå dertil er DNA-profiler fra 413.000 personer blevet undersøgt. 42.000 patienter med bipolar lidelse, og 371.000 personer uden. Og ved at sammenligne resultaterne fra disse to grupper er det lykkedes at finde disse sygdomsfremkaldende varianter.

Dermed er antallet af kortlagte genetiske varianter – genetiske risikofaktorer - bag bipolar lidelse mere end fordoblet, fortæller lektor Thomas Damm Als, som stod bag det danske bidrag til undersøgelsen.

”Vi har foretaget tre undersøgelser, og før vi gik i gang med den tredje, havde vi kendskab til 31 varianter – så man må sige, at der virkelig er tale om en betydelig udvidelse af vores kendskab til sygdommens genetiske arkitektur,” siger han.

Miljøet betyder også noget

Når man undersøger DNA fra mennesker, som har en bestemt sygdom – og efterfølgende sammenligner resultaterne med DNA fra mennesker, som ikke er ramt af den – kan man ved hjælp af et såkaldt 'bibliotek over genetiske varianter' se, om visse varianter i særlig grad er til stede i forbindelse med sygdommen.

Men de genetiske varianter rummer ikke hele forklaringen på, at en person udvikler bipolar lidelse.

”De er på forskellig måde medvirkende, men miljøfaktorer spiller også ind – og en tilsvarende 'cocktail' af arv og miljø ligger nok også bag de fleste andre psykiske lidelser,” forklarer forskeren.

Faktisk ser det ud til, at de genetiske varianter alene påvirker hjerne-celler og ikke andre væv eller organer. Nogle af varianterne er således involveret i gener, som regulerer andre geners udtryk i hjernen, mens andre har indflydelse på kommunikationen mellem nerveceller i hjernen.

Flere undersøgelser af genomet

Denne viden udvider forståelsen af bipolar lidelse og kan dermed også give ideer til udvikling af nye medicinske behandlinger mod sygdommen. Men en mere detaljeret forklaring af bipolar lidelse er der ikke tale om.

Mens GWA-studierne giver forskerne en god idé om, hvor varianten er placeret, fortæller analysen ikke noget om, hvilket gen der er påvirket af varianten, og hvad funktionen af det gen er. Ved at integrere GWAS resultaterne med funktionelle data, om hvor, hvornår og hvor meget generne udtrykkes i hjernen, kan vi afdække flere detaljer af den involverede biologi.

”Vi ved i dag, at bipolar lidelse er mere arvelig end fx depression – men hvordan disse genetiske faktorer og miljøet virker sammen, mangler vi stadig at forstå. Og vi er stadig meget langt fra at have identificeret alle relevante genetiske varianter endnu,” siger Thomas Damm Als.

Vejen frem mod en større sygdomsforståelse involverer ifølge forskeren endnu flere DNA-undersøgelser.

”Det gælder for alle psykiske lidelser, at man skal op på en vis undersøgelsesstørrelse for at gøre sig håb om at finde genetiske varianter, der også kan betegnes som risikofaktorer,” tilføjer han.

GWAS

I 1990 blev Human Genome Projekt Organisation etableret – et globalt samarbejde om at kortlægge menneskets genom – i 2001 kunne projektet så præsentere en næsten færdig udgave af det komplette genom – det blev samtidig også startskuddet til hele bølgen af GWAS-studier. Forskerne fandt nemlig ud af, at mange af vores individuelle varianter i genomet er forbundet med hinanden, så har man den ene, har man også en lang række andre varianter. Det betyder, at forskerne kun har brug for at kende til omkring en af kroppens tre milliarder byggesten, før de kan sige noget om, hvordan resten af genomet ser ud, og hvilke gængse varianter en person har.

Biobanker skaber ny viden

Biologiske prøver bidrager til forskning i, hvorfor nogle bliver syge, mens andre holder sig raske og hvordan vi i højere grad kan forebygge sygdomme og sætte ind endnu tidligere for at give en bedre og mere effektiv behandling. I Danmark har vi en af verdens største biobanker.

Er du født efter 1982 ligger nogle dråber af dit blod højest sandsynligt i en aflåst og sikret fryser i Danmarks Nationale Biobank på Statens Serum Institut. Alle nybagte forældre får nemlig tilbud om, at deres barn får taget en blodprøve fra hælen, som kan vise om barnet har en forhøjet risiko for en række medfødte sygdomme og derfor skal undersøges nærmere.

”Når alle analyserne i screeningen af nyfødte er afsluttet, bliver det overskydende blodprøvemateriale gemt og kan efterfølgende bruges til forskning,” fortæller David M Hougaard, der er afdelingschef ved Medfødte Sygdomme på Statens Serum Institut.

Bloddråber på filterpapir

I alt gemmer fryserne på Statens Serum Institut på over 2,5 millioner filterpapirer med blodprøver, og et par dråber blod fra nyfødtes hæl er af uvurderlig betydning for forskningen.

Eksempelvis har iPSYCH analyseret blodprøver på næsten 90.000 mennesker med en psykisk lidelse og 50.000 tilfældige danskere – for at undersøge den genetiske forskel.

”Vi har fundet ud af, at det ikke bare er et gen, der spiller en rolle, det er mange gener. Jeg synes, vores genetiske undersøgelser har været helt unikke. Vi har i vist, at der er mange gener, der er anderledes, når man eksempelvis har autisme eller ADHD. Vi har også vist, at der er mange mennesker, der har en del autisme- eller ADHD-gener uden at få lidelserne,” siger han og understreger, at forskning, der anvender biologiske prøver fra biobanken, er godkendt af Videnskabetisk Komité, Datatilsynet og af biobankens Indstillingsudvalg.

Ifølge David M. Hougaard skyldes det hastige tempo inden for dansk forskning blandt andet de biologiske prøver, der allerede nu ligger klar til at blive anvendt til fremtidig forskning.

”Den er en helt enestående ressource til stor gavn for forskning i sygdommes årsager, deres forebyggelse og behandling.”

STÅR STÆRKT I KAMPEN MOD NYE EPIDEMIER

Arbejdet med de mange tusinde prøver i iPSYCH var kraftigt medvirkende til, at SSI fik udviklet kapacitet til at foretage genetiske analyser på industriel skala. Denne udvikling stiller os stærkt i forhold til fremtidig forskning, uanset om det handler om komplekse sygdomme eller nye epidemier.

Skal vi sikre en effektiv bekæmpelse og kontrol af sygdomme er det helt centralt, at der skabes ny viden om de vira og bakterier, der opstår omkring os. COVID-19 var ingen undtagelse.

Vi ved ikke, hvad vi skal forske i i morgen, men når vira bryder ud, så skal produktionen af ny viden gerne gå hurtigt – forskere fra SSI var nogle af de første, der ved hjælp af tusindvis af indsamlede prøver, kunne publicere ny viden om COVID-19.

De fremadstormende forskere

Der har ikke været brug for at shanghaje nogen, forskerne er over årene kommet helt af sig selv. iPSYCH har især været magnet for unge, talentfulde forskere.

Think big. Det har været mantraet. I hvert fald, hvis du spørger professor Michael Eriksen Benros, Region Hovedstadens Psykiatri.

”Projektet har været med til, at man allerede som ung forsker tør tænke stort. Det har givet en følelse af, at noget, der ellers kan virke uoverkommeligt, kan lade sig gøre med den rette støtte fra fonde og i et tæt samarbejde mellem forskere,” siger han.

Michael Eriksen Benros er slet ikke i tvivl. iPSYCH har haft enorm værdi for psykiatrisk forskning i Danmark og er også blevet et anerkendt brand internationalt.

”iPSYCH har været med til at give en generation af forskere inden for psykiatri, mig selv inklusive, et stort nationalt og internationalt netværk med tværdisciplinært samarbejde. Og for mig allervigtigst, blivende samarbejder og ny læring.”

Karriereboost

Udover et større netværk og samarbejder på kryds og tværs, har iPSYCH også været godt for karrieren. Det er lektor Katherine Musliner et tydeligt bevis på. Den amerikanske forsker begyndte i iPSYCH umiddelbart efter sin ph.d, i dag er hun lektor.

”Det har været en fantastisk mulighed som forsker, fordi denne type datasæt ikke findes andre steder i verden. Og det har givet mig mulighed for at undersøge forskningsspørgsmål, som jeg ikke ellers kunne gøre,” fortæller hun.

Ifølge Katherine Musliner har iPSYCH boostet hendes videnskabelige karriere, og gjort det muligt at publicere i internationale tidsskrifter af høj kvalitet.

”Jeg har også med succes tiltrukket min egen eksterne finansiering. Indtil videre har jeg søgt og modtaget tre bevillinger baseret på iPSYCH-dataene. iPSYCH gav mig rig mulighed for at mødes og dele ideer med andre forskere, nye samarbejder der fortsætter den dag i dag. Artiklerne og bevillingerne dannede grundlaget for min forskerkarriere,” siger Katherine Musliner, der nu er ansat som lektor ved Institut for Klinisk Medicin på Aarhus Universitet.

Hvad siger udlandet?

”iPSYCH har på mange måder været et fantastisk forskningsprojekt. Målene er ambitiøse – at udføre forskning i verdensklasse omkring årsagerne til psykiske lidelser. For at gøre dette har projektet opbygget unikke informative datakilder, der har i høj grad har bidraget til vores forståelse af psykiske lidelser. Vigtigst af alt har projektet styrket og øget forskningskapaciteten i Danmark – rigtig mange dygtige ph.d.-studerende og postdocs har arbejdet på forskningsprojekter, der relaterer sig til iPSYCH. Effekterne heraf vil strække sig langt ud over bevillingens tidsramme. På internationalt plan er det almindeligt anerkendt, at iPSYCH har været utroligt produktivt og indflydelsesrigt. Jeg vil gerne ønske seniorforskerne og resten af holdet bag iPSYCH tillykke med det, de har opnået.”

Professor **John McGrath** fra University of Queensland, som i 2016 blev tildelt et Niels Bohr Professorat.

”iPSYCH er et enestående og banebrydende projekt, der allerede har bidraget med vigtig viden af international betydning om lidelser som fx ADHD, autisme og skizofreni. Projektets platform vil fremover være en stor hjælp til forskere i Danmark, idet den giver dem mulighed for at fortsætte med at levere betydningsfuld forskning inden for psykiatrien og psykologien. Denne forskning vil i sidste ende gavne alle dem, som oplever udfordringer med deres mentale sundhed og trivsel.”

Professor **Sir Michael Owen** fra Cardiff University og medlem af iPSYCHs Advisory Board, hvis opgave har været at give strategisk og videnskabelig rådgivning.

”Danmark har gennem iPSYCH ydet et meget stort bidrag til den globale viden om psykiatriske lidelser, der opstår tidligt i livet. Projektet har blandt andet fundet de steder i arvemassen, som er signifikant associeret med autismspektrumforstyrrelser og ADHD. Dette værdifulde arbejde er indtil videre det, der har bidraget mest til vores viden om, hvordan almindelige genetiske varianter medvirker til disse forstyrrelser i nervesystemets udvikling.”

Direktør for Stanley Center for Psychiatric Research, **Steven E. Hyman**, Broad Institute.

7, 11 og 15 år: – En undersøgelse af børn med forældre med alvorlig psykisk sygdom

Hvordan udvikler psykisk sygdom sig? Og hvad kan den familiære disposition for skizofreni og bipolar sygdom betyde for barnets udvikling og risiko? Disse spørgsmål er udforsket i The Danish High Risk and Resilience Study med undersøgelserne VIA 7, VIA 11 og VIA 15.

I 2013 blev 522 børn og deres forældre inviteret til at deltage i VIA 7. Børnene var på det tidspunkt, som navnet på studiet antyder, syv år. Flertallet af børnene er født af forældre diagnosticeret med skizofreni eller bipolar sygdom, mens en kontrolgruppe på 200 børn har forældre uden de diagnoser.

Undersøgelsen bestod blandt andet af interviews, opgaver og spørgeskemaer om børnenes psykiske helbred, motoriske funktion, sociale evner og kognition, det vil sige intelligens, hukommelse, sprog, problemløsning etc. Børnenes livskvalitet, hjemmets ressourcer og forældrenes psykiske helbred og funktion i hverdagen blev også undersøgt. Da børnene var 11 år gamle, blev de MR-scannet og der blev indsamlet blodprøver. 89 procent af alle familier, som var med i den første dataindsamling - VIA 7 - var også med i den anden runde - VIA 11.

”Det er helt utrolig flot at kunne opnå så stor en opfølgning af familierne,” siger professor Ole Mors fra Aarhus Universitet, ”og det faktum, at alle børnene er lige gamle, når vi undersøger dem, og familierne er rekrutteret fra registrene, altså er repræsentative, gør VIA-undersøgelserne til noget helt unikt, også internationalt.”

Hvad er de vigtigste resultater fra jeres undersøgelser?

”Vi har nu dokumenteret at børn, som har familiær disposition for at udvikle psykisk sygdom, allerede i 7-års alderen udviser en række tegn på psykisk sårbarhed. Flere af børnene i de to risikogrupper opfyldte kriterierne for psykiatriske diagnoser både ved 7 og 11 år, og børnenes kognitive evner var påvirkede, især børn med disposition for skizofreni. Disse børn var samtidig i øget risiko for at vokse op i et miljø, som ikke indeholder den grad af støtte og stimulation, som et barn har brug for, og børnene havde sværere ved at begå sig socialt. Men det er vigtigt at påpege, at disse resultater er på gruppeniveau, og at ca. halvdelen af børnene med familiær disposition klarede sig på niveau med kontrolgruppen. Det er altså undergrupper af særligt sårbare børn, som klarer sig dårligst, men ikke alle børn,” understreger professor Anne Thorup fra Københavns Universitet.

Har I også indsamlet biologisk materiale fra børnene og deres forældre?

”Ja, børnene blev bedt om at give en lille hårprøve hver gang, da hår kan belyse niveauet af stresshormon de sidste tre måneder. Herudover har både forældre og børn givet spytp prøve eller blodprøve for at kunne analysere gener og epigenetiske faktorer, og for at belyse børnenes fysiske helbred. Vi har også målt børnenes fysiske aktivitetsniveau med en chip på benet, som viste at børnene, som er disponeret for psykisk sygdom, er mindre fysiske aktive i hverdagen sammenlignet med kontrolgruppen, når de er 11-år gamle,” siger Anne Thorup.

Hvad kan resultaterne bruges til?

”Vi har på mange måder fået sat disse sårbare børn på dagsordenen, både i forskningen, i psykiatrien, og i primærsektoren, fordi vores resultater har understreget, at børnene er i forøget risiko. Vi har også fået bedre viden om, hvilke problemer familierne og især børnene har i barndommen og ungdommen, hvilket kan bruges til forbedre tidlig opsporing og udvikling af initiativer, der kan forebygge psykisk sygdom. Og hvis vi får mulighed for at følge børnene ind i voksenalderen, vil vi for alvor kunne udtale os om, hvilke faktorer i barndommen, der forudgår psykisk sygdom senere i livet. Lige nu er det de 15-årige, vi er i gang med” fortæller professor Merete Nordentoft fra Københavns Universitet.

VIA i tal

I alt seks seniorforskere fra både Aarhus og København leder The Danish High Risk and Resilience Study (Professor Merete Nordentoft, professor Anne A. E. Thorup, seniorforsker, postdoc Nicoline Hemager, professor Ole Mors, lektor Vibeke Bliksted, seniorforsker, postdoc Aja Greve), hvor over 30 forskere og medarbejdere har været tilknyttet gennem tiden. Frem til 2022 er der skrevet 11 ph.d.-afhandlinger og over 40 videnskabelige artikler.

Rundt om epigenetik

Dit miljø kan påvirke, hvordan dine gener udtrykker sig. Det kaldes epigenetik. VIA-projektet er et godt eksempel på disse undersøgelser. Professor Ole Mors, der har epigenetisk forskning som sit speciale, forklarer her, hvad epigenetik er.

Kan du gøre os lidt klogere på, hvad 'epigenetik' er for noget?

"Ja da: Epi betyder ved siden af, og henviser til de mekanismer, hvor kemiske forandringer sker uden at selve DNA-sekvensen grundlæggende ændres, men hvor funktionen af et gen påvirkes, eksempelvis kan det lukkes ned eller opreguleres".

Nogle af disse forandringer sker allerede i fostertilstanden og er varige resten af livet. At nogle celler bliver til hjerneceller – og ikke til hudceller, skyldes epigenetisk regulering, som styres af DNA-kæden.

Men, forklarer Ole Mors, andre ændringer er dynamiske og kan ændres i løbet af livet. Epigenetisk modifikation – kalder forskerne det – spiller en helt central rolle i den normale hjernes udvikling og funktion – og derfor også ved hjernesygdomme.

"Vi ved allerede, at epigenetiske mekanismer påvirkes af miljøet, eksempelvis rygning, antidepressive og antipsykotiske lægemidler, forurening, stress og kost. Personens biologiske alder kan også bestemmes epigenetisk. Vi behøver således ikke længere at kontakte personer, for at spørge om de ryger, bare vi har en blodprøve. Rygning kan måles i blodet via en epigenetisk mekanisme. Så vi kan altså ved hjælp af en blodprøve ofte måle konkrete miljøpåvirkninger af DNA'et.

Ole Mors har i hele sin forskningskarriere været optaget af, hvordan arv og miljø kunne påvirke hinanden, så risikoen for psykisk sygdom øges eller mindskes – og det var først, da man opdagede epigenetikken, at vi pludselig havde en konkret biologisk mekanisme, som beskrev hvordan dette kunne lade sig gøre.

Kan sætte ind tidligere

"I iPSYCH er der udført flere forskellige epigenetiske undersøgelser. Først brugte vi lang tid på at udføre en del metodestudier for overhovedet at kunne analysere epigenetiske ændringer i de små mængder DNA fra hælblodprøverne. Derefter har vi undersøgt DNA'et på godt 2000 personer, som udviklede ADHD og/eller autisme samt en kontrolgruppe. Vi identificerede epigenetiske forandringer i konkrete gener, som har betydning for den tidlige udvikling af hjernen."

Et andet eksempel er de epigenetiske undersøgelser i VIA-projektet: Netop fordi det epigenetiske 'landskab' er dynamisk og forandrer sig igennem livet, så er det nødvendigt at følge de samme personer over tid for at kunne identificere forandringer, som ender med at medføre sygdom.

"Hvis vi først undersøgte personerne, når de var blevet syge – så kunne forandringerne skyldes følger af sygdommen, eksempelvis behandling – og ikke årsager til sygdommen. Så derfor er VIA projektet utrolig vigtigt, og vi er aktuelt i gang med epigenetiske analyser af børn, som deltog i VIA-projektet, da de var 7 og 11 år gamle. Vi sammenholder de miljømæssige påvirkninger af børnene med ændringer i det epigenetiske landskab og med fremkomst af symptomer og påvirkning af de kognitive funktioner," forklarer han og fortsætter:

"Disse data er enestående på grund af de to måletidspunkter, det store antal børn og integrationen af genetiske og epigenetiske data med miljøpåvirkninger hen over tid. Vi håber, at resultaterne vil kunne bidrage til en større forståelse af, hvordan tidlige miljøpåvirkninger interagerer med arvemassen og medfører tidlige sygdomstegn i udviklingen hen mod psykisk sygdom. Perspektiverne er, at tidlig opdagelse giver mulighed for tidlig intervention."

Flere psykiatriske lidelser stammer fra fælles gener

Otte af de mest almindelige psykiske lidelser har en fælles genetisk struktur. Det er forskere fra iPSYCH og Psychiatric Genomics Consortium, som står bag de resultater, der kan hjælpe til at udvikle mere præcise diagnoser og bedre behandlinger.

I løbet af et år rammes en ud af fem danskere af en psykisk lidelse, og psykiske lidelser er en af de største udfordringer for folkesundheden i Danmark. Det er også en udfordring for forskningen, hvor der stadig er et stykke vej til, at vi forstår de grundlæggende mekanismer og præcist kan pege på de biologiske processer, der er ude af balance i hjernen. Nu er vi måske kommet et stykke nærmere den forståelse. I hvert fald har et hold af internationale forskere, med bidrag fra danske iPSYCH, fundet 109 genetiske varianter, der påvirker risikoen for mere end én psykisk lidelse.

"At vi har identificeret genvarianter, der har indflydelse på risikoen for mere end én psykiatrisk lidelse, er et vigtigt skridt mod at forbedre diagnosen og behandlingen af disse lidelser," siger professor Anders Børghlum, der har ledet forskerholdet bag det danske bidrag.

Anders Børghlum og kolleger analyserede genetiske data fra raske kontrolpersoner og personer diagnosticeret med mindst en af disse lidelser; autisme, ADHD, depression, skizofreni, bipolar lidelse, Tourette-syndrom, tvangslidelser og anoreksi.

Ifølge Anders Børghlum kan resultaterne, som er offentliggjort i tidskriftet Cell, fortælle noget om, i hvilken grad disse lidelser kan have en fælles biologi.

"Når vi ved, hvordan forstyrrelser er relateret på et biologisk niveau, kan vi klassificere og diagnosticere psykiske lidelser mere præcist," forklarer forskeren.

Et vigtigt fund

Visse diagnoser havde mange genvarianter til fælles, hvilket gjorde det muligt for forskerne at opdele tre grupper af genetisk relaterede tilstande; lidelser, der er karakteriseret ved tvangsmæssig adfærd som anoreksi, tvangslidelser og i mindre grad Tourette-syndrom; humør og psykotiske lidelser som bipolar lidelse, svær depression og skizofreni, og udviklingsforstyrrelser som autisme, ADHD og Tourette-syndrom.

Desuden identificerede undersøgelsen flere genvarianter, der havde særlig udbredt indflydelse på risikoen for en række psykiatriske lidelser. Det kan vise sig at være et vigtigt fund i forhold til at forebygge og behandle psykiatriske lidelser.

"I det omfang disse gener kan have brede effekter, kan de være potentielle mål for udvikling af nye behandlinger, der kan være til gavn for flere lidelser," siger Anders Børghlum og uddyber: Da det altså delvist er samme biologiske komponenter, som er involveret i udviklingen af flere af sygdommene, vil behandlinger, der retter sig mod disse fælles komponenter, kunne have effekt på alle sygdommene."

Bag om resultatet

Datasættet består af genetiske data fra 494.162 raske kontrolpersoner og 232.964 personer diagnosticeret med mindst en af otte psykiatriske lidelser, autisme, ADHD, depression, skizofreni, bipolar lidelse, Tourette-syndrom, tvangslidelser og anoreksi.

Studiet er lavet i samarbejde med forskere fra Psychiatric Genomics Consortium.

Autisme og ADHD deler risikogener

Forskere fra iPSYCH har fundet ud af, at lighederne mellem ADHD og autisme kan hænge sammen med sjældne mutationer i de samme gener. Altså at børn med ADHD har et genetisk overlap med børn, der lider af autisme og omvendt.

Autisme og ADHD er to af de mest almindelige børnepsykiatriske diagnoser. I Danmark har cirka to procent af skolebørn autisme og tre til fem opfylder kriterierne for at få diagnosen ADHD. Autisme og ADHD er forskellige udviklingsforstyrrelser, men de kan have visse symptomer til fælles. For eksempel kan børn med autisme have voldsom eller aggressiv adfærd, være impulsive, have problemer i skolen og med sociale relationer, samme symptomer som børn med ADHD kan have.

Nu har forskere fra iPSYCH fundet ud af, at lighederne mellem de to diagnoser kan hænge sammen med mutationer i de samme gener, og den nye viden fortæller om de biologiske årsager til de to børnepsykiatriske diagnoser.

”At mutationer findes i samme omfang og i de samme gener hos børn med autisme og børn med ADHD peger på, at det delvist er de samme biologiske mekanismer, der er involverede”, siger lektor Ditte Demontis, lektor ved Aarhus Universitet, og en af forskere bag studiet, et studie, der er lavet i samarbejde med Broad Institute og Harvard, USA.

Samme gen kobles til ADHD og autisme

Studiet er den største undersøgelse til dato af sjældne mutationer i arvemassen hos personer med ADHD og autisme.

”Det er første gang at arvemassen er blevet kortlagt så omfattende for både ADHD og autisme, og opdagelsen af, at børn med ADHD har samme mængde af sjældne, gen-ødelæggende mutationer i deres DNA som børn med autisme er slående og ganske overraskende” siger lektor Jakob Grove, som også står bag undersøgelsen.

Fundene peger direkte på, hvilke biologiske årsagsmekanismer, der er fælles for ADHD og autisme.

”Det gen, der i undersøgelsen er hyppigst ramt af mutationer hos personer med ADHD eller autisme, er det såkaldte MAP1A gen. Genet er involveret i at danne den fysiske struktur af nerveceller – deres indre skelet så at sige - og har betydning for hjernens udvikling”, fortæller Jakob Grove.

Det er første gang at dette gen kobles til udvikling af ADHD og autisme, og de mutationer, forskerne har fundet, giver en betydelig øget risiko for at udvikle autisme og/eller ADHD.

”Vi fandt en ophobning af mutationer, som ødelægger MAP1A genet hos dem med ADHD og autisme, mens ganske få af kontrolpersonerne havde ændringer i genet”, forklarer Ditte Demontis.

Dette betyder, at risikoen for ADHD og autisme forøges med mere end 15 gange, hvis man bærer en sådan mutation. Forskerne har analyseret generne hos cirka 8.000 personer med autisme og/eller ADHD og 5.000 personer uden en af de to lidelser, alle fra Danmark. Desuden blev der inkluderet gendata fra cirka 45.000 internationale kontrolpersoner uden psykisk sygdom.

”Studiet viser, at mange flere gener for ADHD og autisme kan identificeres direkte ved at undersøge flere personer på lignende måde med omfattende DNA-sekventering og derved give et mere komplet billede af de biologiske årsagsmekanismer og mulige angreb-vinkler for medicinsk behandling,” forklarer forskerne.

Bag om resultatet

Datasættet har bestået af 3.962 med autisme, 901 med både autisme og ADHD, 3.477 med ADHD og 5.002 kontroller uden nogen af de ovennævnte diagnoser.

Arvemassen er blevet detaljeret undersøgt ved såkaldt ”whole exome sequencing”, som er en detaljeret kortlægning af genernes byggesten.

Studiet er lavet i samarbejde med forskere fra the Broad Institute og Harvard i Boston, USA.

