

Dia 1

Zit verslaving in je genen?

De erfelijkheid van middelengebruik en verslaving

Prof. dr. Jacqueline Vink
(hoogleraar, Behavioural Science Institute, Radboud Universiteit)
j.vink@bsi.ru.nl
www.nispa.nl






Dia 2

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen


NISPA
Nederlands Instituut voor Geneetkennis, Psychiatrie & Addictie

Dia 3

Zit middelengebruik en verslaving in je genen?

- Hoe groot is de relatieve bijdrage van erfelijke aanleg, gezinsomgeving en unieke omgeving (tweeling studies)
- Hoe verloopt de zoektocht naar genen voor roken en cannabis gebruik?
 - methode (genoomwijde associatie studie)
 - resultaten
 - vervolgstudies
 - betekenis




NISPA
Nederlands Instituut voor Geneetkennis, Psychiatrie & Addictie

Dia 4

Familie leden lijken op elkaar wat betreft rookgedrag



12-15 jarigen:	RR om te roken - jongens	RR om te roken - meisjes
Oudere broer die rookt	5,2	3,6
Oudere zus die rookt	2,4	6,7

Vink et al. Addiction. 2003; 98(7): 923-31



Gedeelde omgeving of gedeelde erfelijke aanleg?

NISPA
Nederlands Instituut voor Geneetische Diagnostiek en Advies

Dia 5

Resultaten tweelingonderzoek: roken

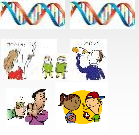
Beginnen met roken	36	56	8
Aantal sigaretten per dag	51	30	19
Nicotine verslaving	75		25

■ Erfelijke aanleg ■ Gezinsomgeving ■ Andere omgeving

■ = genen

■ = gedeelde omgeving

■ = unieke omgeving



NISPA
Nederlands Instituut voor Geneetische Diagnostiek en Advies

Dia 6

Resultaten tweelingonderzoek: cannabis

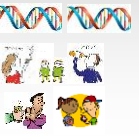
Cannabis (meta-analyse)

Ooit cannabis vrouwen	~40%	~40%	~20%
Ooit cannabis mannen	~40%	~40%	~20%
Problematisch cannabis...	~40%	~40%	~20%
Problematisch cannabis...	~40%	~40%	~20%

■ = genen

■ = gedeelde omgeving

■ = unieke omgeving



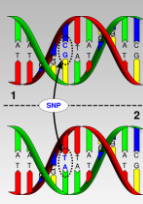
NISPA
Nederlands Instituut voor Geneetische Diagnostiek en Advies

Dia 7

Genome Wide Association Studies

2 manieren om naar genen te zoeken:
1. Kandidaat-gen aanpak (hypothese gedreven)
2. Genoomwijde associatie studies (hypothese vrij)


GWA:
-DNA van 2 groepen wordt vergeleken: bijvoorbeeld rokers en niet-rokers (cases versus controles).
-Genetische markers (SNPs= single nucleotide polymorphisms) die verspreid liggen over het genoom worden gemeten.
-Als een genetische variant vaker voorkomt bij de rokers dan bij de niet-rokers dan is deze 'geassocieerd' met rookgedrag.



NISPA
Nederlands Instituut voor Scientific Public Health en Addictie

Dia 8

Manhattan plot



Significance

Chr 1 Chr 2 Chr 3 etc position on chromosomes

Genoomwade significant if $p < .5 \times 10^{-8}$

NISPA
Nederlands Instituut voor Scientific Public Health en Addictie

Dia 9

Genetic Consortia



Smoking: TAG, 2010, Alcohol: Schumann et al, 2011, Caffeine: Cornelis et al., 2015, Cannabis: Strimer et al, 2016

NISPA
Nederlands Instituut voor Scientific Public Health en Addictie

Dia 10

Meta-analyses GWA smoking

Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior

Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity

Sequence variants at *CHRN3-CHRN4* and *CYP2A6* affect smoking behavior

TAG, n=74,053
Cig per day, former-current, ever-never, age at initiation

Oxford GSK, n=41,150
Smoking quantity

Engage, n=46,481
Smoking initiation, Cig per day

Nature Genetics - Volume 42 - number 5 - May 2010

NISPA
Netherlands Institute for Scientific Public Health and Safety

Dia 11

Resultaten Tobacco and Genetics Consortium: ever versus never, leeftijd roken, ex versus current (Nature Genetics 2011)

a Ever versus never smokers

b Former versus current smokers

c Age of smoking initiation

NISPA
Netherlands Institute for Scientific Public Health and Safety

Dia 12

Resultaten Tobacco and Genetics Consortium: aantal sigaretten per dag (Nature Genetics 2011)

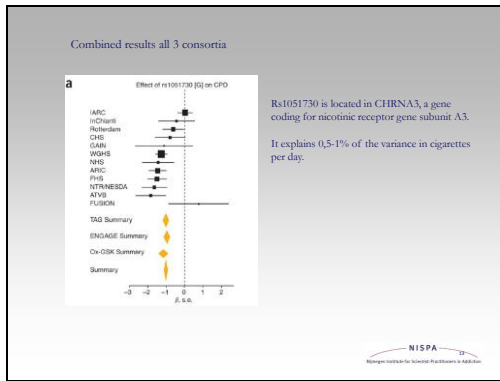
a. Cigarettes per day

a CPD

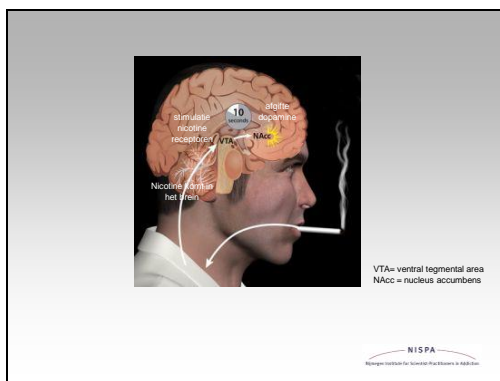
Nicotine acetylcholine subunits gene cluster

NISPA
Netherlands Institute for Scientific Public Health and Safety

Dia 13



Dia 14



Dia 15

International Cannabis Consortium


ALSPAC (UK)		QIMR (Australia)
BLTS (Australia)		RADAR (Netherlands)
CADD (US)		Sagenay Youth (US)
EGCUT (Estonia)		TRAILS (Netherlands)
FinnTwin (Finland)		Twins UK (UK)
HUVH (Spain)		Utrecht (Netherlands)
MCTFR (US)		Yale Penn (US)
NTR (Netherlands)		

NISPA
Netherlands Institute for Scientific Research in Addiction

Dia 25

Toekomstig onderzoek en toepassingen in de praktijk?

- Genen leren ons meer over het onderliggende mechanisme bij verslavingen.
Toekomstig onderzoek: kijken naar overlap (en verschillen) tussen middelen? En kijken naar verschil tussen experimenteren met een middel en verslaving?
- Genetisch risicoprofiel (polygenetische risico score).
Bij complex gedrag zoals verslavend gedrag zullen honderden tot duizenden genen een rol spelen. Over het algemeen is de bijdrage van individuele genen klein (verklaarde variantie < 1%).
- Ontwikkeling medicatie-op-maat (personalized medicine)?
Er zijn al voorbeelden waarbij genotype kan voorspellen of iemand wel of niet goed op bepaalde medicatie of behandeling reageert.


NISPA
Nederlands Instituut voor Scheikunde-Genetica en Middelen

Dia 26

Samevatting / take home message

- Erfelijke aanleg speelt een rol bij middelengebruik en verslavend gedrag (op basis van tweelingonderzoek). Maar let op: omgevingsfactoren zijn ook zeer belangrijk.
- Nieuwe ontwikkelingen binnen genetisch onderzoek: genoomwijde associatie studies. Grote samples nodig. Handvol genen gevonden.
- Volgende stappen: kijken naar (genetische) overlap tussen middelen en verslavingen. Brug maken naar de praktijk (personalized treatment?).


NISPA
Nederlands Instituut voor Scheikunde-Genetica en Middelen
